

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 7 月 24 日 (24.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/059900 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 311/18, 405/10, 405/12, 413/10, 417/10, A61K 31/352, 31/41, 31/4245, 31/433, 31/4709, 31/4725, 31/496, A61P 3/06, 9/00, 9/10, 25/28, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/00112

(22) 国際出願日: 2003 年 1 月 9 日 (09.01.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-4359 2002 年 1 月 11 日 (11.01.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 寺下 善一 (TERASHITA, Zen-ichi) [JP/JP]; 〒565-0085 大阪府 豊中市 上新田 4 丁目 1 6 番 1-604 号 Osaka (JP). 中

村 昌平 (NAKAMURA, Masahira) [JP/JP]; 〒639-0242 奈良県 香芝市 北今市 6 丁目 408 Nara (JP). 圓井 省吾 (MARUI, Shogo) [JP/JP]; 〒651-1233 兵庫県 神戸市 北区日の峰 1 丁目 10 番地の 7 Hyogo (JP). 荻野 正樹 (OGINO, Masaki) [JP/JP]; 〒662-0838 兵庫県 西宮市 能登町 1 4 番 59-205 号 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区十三本町 2 丁目 17 番 85 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

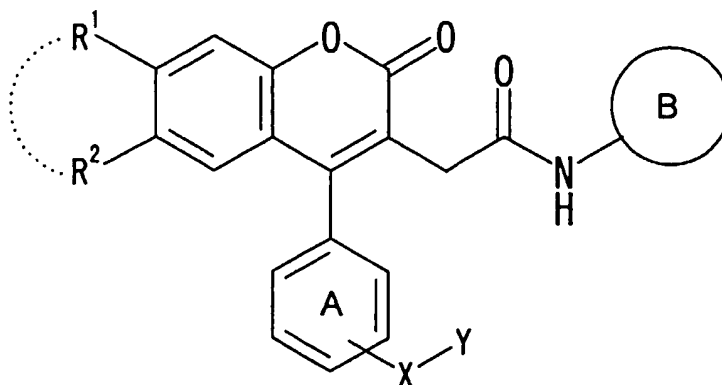
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許

[続葉有]

(54) Title: COUMARIN DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: クマリン誘導体、その製法および用途



[ I ]

(57) Abstract: Compounds represented by the general formula [I] or salts thereof, which are useful as lipid-rich plaque inhibitors and/or ACAT inhibitors: [I] wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each hydrogen, halogeno, an optionally substituted linear hydrocarbon group, or hydroxyl which may be substituted with an optionally substituted linear hydrocarbon group, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the carbon atoms adjacent thereto may form an optionally substituted carbocycle or a dihydrofuran ring which may have an oxo group; A is a benzene ring which may be further substituted; B is an aromatic ring which may be substituted; X is a free valency or a spacer whose main chain has 1 to 6 atoms; Y is carboxyl which may be esterified, carbamoyl which may be substituted, cyano, or an optionally substituted heterocyclic group bearing a hydrogen atom capable of causing deprotonation.

[続葉有]

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/059900 A1



(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

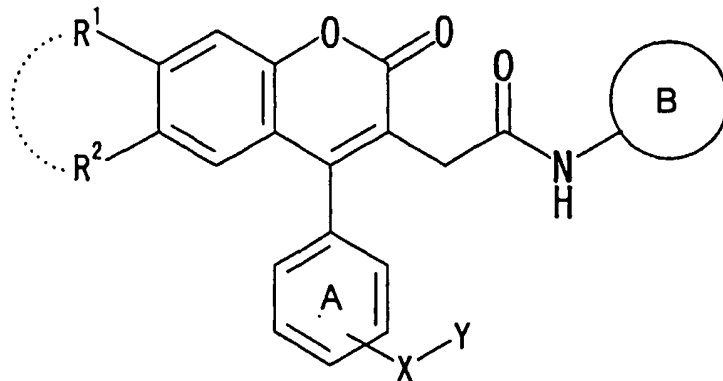
添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

リピド・リッチ・プラーク退縮剤または／およびACAT阻害剤として有用な、

式 [I]



[I]

〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシ基を、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素またはオキシ化されていてもよいジヒドロフラン環を形成していてもよく、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B環は置換基を有していてもよい芳香環を、Xは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、シアノ基、または置換基を有していてもよい脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩を提供する。

## 明細書

## クマリン誘導体、その製法および用途

## 5 技術分野

本発明は、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、脳卒中、動脈硬化症、アルツハイマー病などの予防または治療あるいはPTCA後あるいはステント留置後の再狭窄予防または治療に有用なリポド・リッチ・プラーク退縮作用または／およびACAT阻害作用を有するクマリン誘導体に関する。

## 背景技術

動脈硬化の原因となる血中のコレステロールを低下させる薬剤として、コレステラミン(Cholestyramine)、コレステポール(Cholestipol)などの胆汁酸を補足してその吸収を阻害する薬剤(例、米国特許第4027009号明細書)、メリナミド(Melinamide)などのアシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素(ACAT)を阻害してコレステロールの腸管吸収を抑制する薬剤などの他、コレステロール合成抑制薬として、特に、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素を阻害するロバスタチン(Lovastatin)(米国特許第4231938号明細書)、シンバスタチン(Simvastatin)(米国特許第4444784号明細書)、プラバスタチン(Pravastatin)(米国特許第4346227号明細書)などが医薬に供されている。

しかし、HMG-CoA還元酵素阻害薬はコレステロールの生合成以外に、ユビキノン、ドリコールやヘムAのような、生体に必要な成分の合成も阻害するため、それに起因する副作用が懸念される。

急性冠動脈症候群(例えば不安定狭心症、急性心筋梗塞および虚血性突然死など)は、冠動脈プラーク(粥腫)の破綻に続いて血栓が形成され、冠動脈内腔が閉塞されるために生じる。また、末梢動脈閉塞症は、動脈プラーク(粥腫)の破綻に続いて血栓が形成され、末梢動脈内腔が閉塞されるために生じる。これらの疾患

にはプラークの性状が深く関与し、コレステロールなどの脂質を溜め込んだマクロファージが血管内壁に蓄積することにより形成されたリポド・リッチ・プラークは、急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症を引き起こす原因といわれている。また、頸動脈あるいは脳内血管でのリポド・リッチ・プラークは、脳卒中あるいは脳梗塞の原因と考えられている。

したがって、リポド・リッチ・プラークを退縮させ、除去することは、急性心筋梗塞、不安定狭心症などに代表される急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、脳卒中あるいは脳梗塞の予防または治療に極めて重要である。また、リポド・リッチ・プラークは血中のコレステロール値が高くないヒトでも認められ、かつ、一度形成されたリポド・リッチ・プラークは除去されにくいため、当該リポド・リッチ・プラークを効率よく退縮させる薬剤の提供が望まれていた。ここで、リポド・リッチ・プラークが血中のコレステロール値が高くないヒトでも認められることから、ACATを阻害してコレステロールの腸管吸収を抑制することだけでは、リポド・リッチ・プラークを退縮させ、除去することは十分でないと考えられる。

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、リポド・リッチ・プラーク退縮作用またはACAT阻害作用を有するクマリン誘導体を見出した（国際公開第02/06264号パンフレット）。

また、最近ACAT阻害によるアルツハイマー病の予防・治療の可能性が示唆されている（L. プグリエリ (L. Puglielli) ら, 「ネイチャー・セル・バイオロジー (Nature Cell Biology)」, 2001年, 第3巻, p. 905-912）。

#### 発明の目的

本発明は、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、脳卒中および脳梗塞の予防または治療に有用な、リポド・リッチ・プラーク退縮作用またはACAT阻害作用を有するクマリン誘導体を提供する。また、本発明は、優れた血管・組織移行性を示し、コレステロールなどの脂質を溜め込んだマクロファージに直接的に作用して、動脈硬化巣への直接的な退縮作用を示すクマリン誘導体を提供する。

また、本発明によって提供されるクマリン誘導体はACAT阻害活性を有することから、肝臓からの超低密度リポ蛋白質の分泌抑制作用や小腸からコレステロール吸収の抑制およびそれに伴うキロミクロンの分泌の抑制作用、さらにその結果としての血中コレステロールおよびトリグリセリドの低下作用をも有すると考えられる。

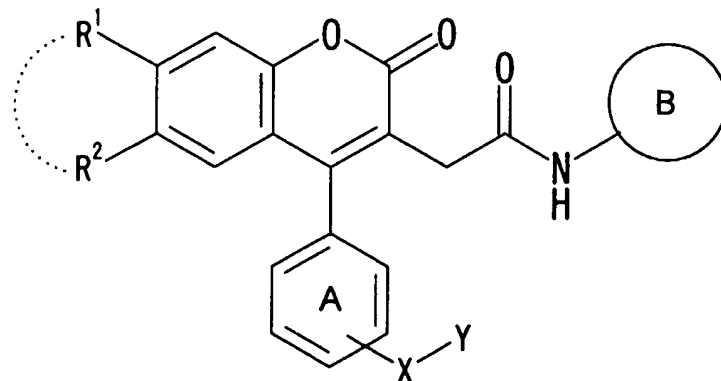
さらに、本発明によって提供されるクマリン誘導体をアルツハイマー病、マルチプルリスク症候群および代謝性症候群の予防・治療に利用できる可能性があると考えられる。

#### 発明の概要

本発明者らは、臨床上さらに有用な化合物を見出すため鋭意研究を継続した結果、クマリン骨格の3位フェニル基に特定の置換基を有する新規クマリン誘導体が、予想外にも優れたACAT阻害作用ならびにリポド・リッチ・プラーク退縮作用を有し、しかも、血中のコレステロール値に影響を与えない濃度でも、十分なリポド・リッチ・プラーク退縮作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

#### (1) 式〔I〕



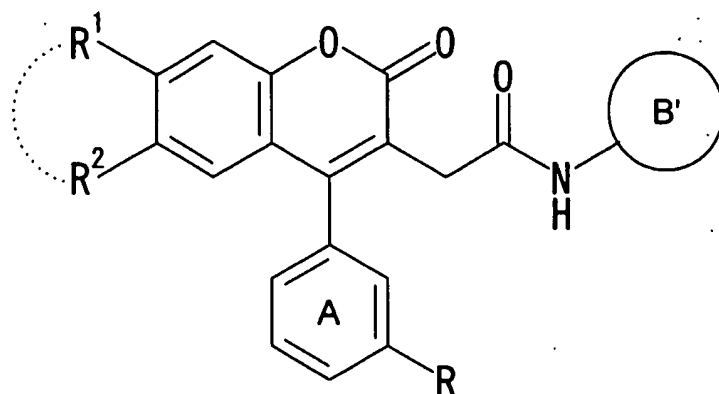
〔I〕

〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシ基を、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素またはオキシ化されてい

てもよいジヒドロフラン環を形成していてもよく、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B環は置換基を有していてもよい芳香環を、Xは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、シアノ基、または置換基を有していてもよい脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基を示す。) で表される化合物 (但し、3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロピオン酸、3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロピオン酸エチル、(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸メチル、(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル、(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル、および(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸を除く)またはその塩;

(2) 式 [I] が式 [I']

5



〔I'〕

〔式中、B' 環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよいピリジン環を、Rはエステル化されていてもよいカルボキシル基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基で置換された鎖状炭化水素基を示し、  
5 他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕である前記(1)記載の化合物；

(3) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基を、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素を形成していてもよい前記

(1)記載の化合物；

10 (4) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-7</sub>アルキル基である前記(1)記載の化合物；

(5) R<sup>1</sup>がハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよいアミノ基で置換された鎖状炭化水素基である前記(1)記載の化合物；

15 (6) R<sup>1</sup>がハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよい環状アミノ基で置換された鎖状炭化水素基である前記(1)記載の化合物；

(7) 環状炭化水素がC<sub>5-7</sub>環状炭化水素である前記(1)記載の化合物；

(8) B環がハロゲン化アルキル基および／またはハロゲン原子で置換されたベンゼン環である前記(1)記載の化合物；

20 (9) Rが式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R'〔式中、R'はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、nは0～6の整数を示す〕で表される基である前記(2)記載の化合物；

(10) Rが式-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R'〔式中、R'はエステル化さ

れていてもよいカルボキシル基を示し、 $n'$  は0～4の整数を示す] で表される基である前記(2)記載の化合物；

(11) Rが式—(CH=CH) $_n$ —R' [式中、R' はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 $n'$  は1～3の整数を示す] で表される基である前記(2)記載の化合物；

(12) 3-[3-[7-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキソエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、(2E)-3-[3-[7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-3-(2-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)エチル)-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、3-[3-[7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-3-(2-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)エチル)-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、(2E)-3-[3-[6-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキソエチル)-7-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、3-[3-[6-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキソエチル)-7-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、(2E)-3-(3-{7-クロロ-3-(2-{4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-2-オキソ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル}フェニル)アクリル酸、(2E)-3-(3-{7-クロロ-3-(2-{4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-2-オキソ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル}フェニル)アクリル酸、3-{7-クロロ-3-(2-{4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-2-オキソ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル}安息香酸、3-{7-クロロ-3-(2-{4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-2-オキソ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル}安息香酸またはその塩；

(13) 前記(1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

(14) 前記(1)または(13)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬；



(15) リピド・リッチ・プラーク退縮剤またはACAT阻害剤である前記(14)記載の医薬;

(16) 急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症、PTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、マルチプルリスク症候群もしくは代謝性症候群の予防治療剤または動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化剤である前記(14)記載の医薬;

(17) HMG-CoA還元酵素阻害剤と組み合わせてなる前記(16)記載の動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化剤;

(18) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるリピド・リッチ・プラーク退縮またはACAT阻害方法;

(19) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症、PTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、マルチプルリスク症候群もしくは代謝性症候群の予防治療または動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化方法;

(20) HMG-CoA還元酵素阻害剤と組み合わせ投与することを特徴とする前記(19)記載の動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化方法;

(21) リピド・リッチ・プラーク退縮剤またはACAT阻害剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用;

(22) 急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症、PTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、マルチプルリスク症候群もしくは代謝性症候群の予防治療剤または動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用;

(23) HMG-CoA還元酵素阻害剤と組み合わせることを特徴とする前記(22)記載の動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化剤の製造のための使用;などに関する。

上記式〔I〕中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素またはオキシ化されていてもよいジヒドロフラン環を形成していてもよい。

$R^1$ および $R^2$ で表される「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基」および「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシ基」における「鎖状炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が用いられ、また、アルカジエニル基、アルカトリエニル基などのように、アルキル基における炭素-炭素結合の2ないし3個が二重結合に変換された基であってもよい。

アルキル基としては、例えば炭素数1ないし7の直鎖状または分枝状のアルキル基が用いられ、好ましくは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1ないし4の直鎖状または分枝状のアルキル基が用いられる。

アルケニル基としては、例えばエテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等の炭素数2ないし6のアルケニル基が用いられ、好ましくは例えば、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、イソブテニル等の炭素数2ないし4のアルケニル基が用いられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニル等の炭素数2ないし6のアルキニル基が用いられ、好ましくは例えば、エチニル、プロピニル、イソプロピニル、イソブチニル等の炭素数2ないし4のアルキニル基が用いられる。

アルキル基における炭素-炭素結合の2ないし3個が二重結合に変換された基としては、炭素数1ないし7の直鎖状または分枝状のアルキル基（好ましくは、直鎖状のアルキル基）における炭素-炭素結合の2ないし3個が二重結合に変換された基などが挙げられ、好ましくは、ブタジエニルなどの炭素数4ないし6のアルカジエニル基、1, 3, 5-ヘキサトリエニルなどのアルカトリエニル基が

用いられる。

上記の鎖状炭化水素基としては、例えば炭素数 1 ないし 6 の直鎖状または分枝状アルキル基が好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数 1 ないし 4 の直鎖状または分枝状のアルキル基が好ましい。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で表される「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基」および「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシ基」の置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、アシル基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、オキソ基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアルキル基等が挙げられ、該「鎖状炭化水素基」はこれらの任意の置換基で置換可能な位置に 1～5 個（好ましくは 1～3 個）置換されていてもよい。

該「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6-16</sub>アリール基等が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>のアリール基が好ましい。該アリール基の置換基としては、(i)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメロキシ等）、(ii)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(iii)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル等）等が挙げられ、該アリール基はこれらの任意の置換基で 1～2 個置換されていてもよい。

該「置換基を有していてもよいシクロアルキル基」の「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基等が挙げられる。該シクロアルキル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基に

おける置換基と同様な種類と個数が挙げられる。

該「置換基を有していてもよいシクロアルケニル基」の「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルケニル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素、硫黄、窒素のうち少なくとも1個好ましくは1～4個のヘテロ原子をもつ芳香族複素環基及び飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）が挙げられるが、好ましくは非芳香族複素環基である。

該「芳香族複素環基」としては、5～6員の芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）及び5～6員環（前記5～6員の芳香族単環式複素環、ベンゼン環など）が2～3個縮合した芳香族縮合複素環基（例：ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミ

ダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等〕が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニルなどの5~6員芳香族単環式複素環基が好ましい。

該「非芳香族複素環基」としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等4~9員非芳香族単環式複素環基（特に、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イルなどの窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基）、2, 3-ジヒドロインドリル、1, 3-ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香族単環式複素環基1~2個（好ましくは1個）がベンゼン環1~2個（好ましくは1個）と縮合した複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基1~2個（好ましくは1個）が前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の複素環1~2個（好ましくは1個）と縮合した複素環基、および1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル等のように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

該複素環基は1~4個、好ましくは1~2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例：メチル、エチル、プロピル、*n*-ブチル、*n*-ヘキシル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{6-12}$ アリール基（例、フェニル）、ヒドロキシ- $C_{6-12}$ アリール基（例、4-ヒドロキシフェニル）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、 $C_{7-15}$ アラルキル基（例、ベンジル）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、プロポキシエチルなど）、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基（例えば、ピペリジル、ピペ

ラニジル、モルホリニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど)、ヒドロキシ基、オキソ基、チオオキソ基等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアミノ基」(アミノ基、モノー又はジー置換アミノ基が含まれる)における置換基としては、例えばハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-6}$ )アルキル(例、メチル、エチル、プロピル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{6-12}$ アリール基(例、フェニル)、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基(例、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル-カルボニル基(例、メチルカルボニル、エチルカルボニル等)、 $C_{6-12}$ アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル-スルホニル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル基等が挙げられる。また、ジ-置換アミノ基における2個の置換基が窒素原子と一緒になって「環状アミノ基」を形成していてもよく、該「環状アミノ基」としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル(硫黄原子は酸化されていてもよい)、4位がハロゲン化されていてもよい低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、ハロゲン化されていてもよいアラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル等)、ハロゲン化されていてもよいアリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等)等で置換されていてもよい1-ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ基などが用いられる。

該「置換されていてもよいアルキル基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、n-ヘキシルなど)などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい水酸基」としては、例えば水酸基、ハロゲン化

されていてもよい $C_{1-16}$ アルコキシ基、好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、さらに好ましくは $C_{1-4}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシなど）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基（例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなど）、アミノカルボニルオキシ基、モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいチオール基」としては、例えばチオール基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-16}$ アルキルチオ基、好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基、さらに好ましくは $C_{1-4}$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオなど）、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環（例えば、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど）-チオ基（例、2-ピリジルチオ）等が挙げられる。

該「アシル基」としては、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（好ましくは $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基（例、メチルカルボニル、エチルカルボニル））、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基（好ましくは $C_{1-4}$ アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル））、 $C_{1-4}$ アルコキシスルホニル基（例、メトキシスルホニル）、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基等が挙げられる。

より具体的には、該鎖状炭化水素基の置換基としては、ハロゲン原子；アミノ基；モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基；カルボキシ基； $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基；ヒドロキシ基；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基； $C_{3-6}$ シクロアルキル基；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基；① $C_{1-4}$ アルキル基、② $C_{1-4}$ アルキルスルホニル基、③ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{6-12}$ アリール基、

④ $C_{7-15}$ アラルキル基、⑤ $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル基、⑥炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基、⑦ヒドロキシ基などから選ばれる1または2個の置換基で置換された環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなど）； $C_{1-4}$ アルキル-カルボニルアミノ基；アミノカルボニルオキシ基；モノ-またはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基； $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基；カルボキシ基； $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基； $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル基；カルバモイル基；モノ-またはジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基； $C_{1-4}$ アルキルおよび炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基で置換されたアミノ基； $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{1-4}$ アルキル-カルボニルで置換されたアミノ基； $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{6-12}$ アリール-カルボニルで置換されたアミノ基； $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基；モノまたはジ- $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル-アミノ基；炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環-チオ基；オキシ基などから選ばれる1ないし4個の置換基が用いられる。

$R^1$ および $R^2$ としては、それぞれハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、置換基を有していてもよい $C_{1-7}$ アルキル基（好ましくはメチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-4}$ アルキル基、特に好ましくはメチル）、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基（好ましくはエテニル）または置換基を有していてもよい $C_{1-7}$ アルキル基で置換されていてもよいヒドロキシ基（好ましくは、ヒドロキシ基、メトキシなどの $C_{1-4}$ アルコキシ基）などが好ましく、なかでもハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_{1-7}$ アルキル基が好ましい。又、「置換基を有していてもよい $C_{1-7}$ アルキル基」における「 $C_{1-7}$ アルキ



ル基」は、置換基としてオキシ基を有していてもよく、当該オキシ基が $\alpha$ 位に置換する場合、例えば、ホルミル、アセチルなどの $C_{1-7}$ アルカノイル基を形成していてもよい。

上記「置換基を有していてもよい $C_{1-7}$ アルキル基」における置換基としては、  
5 例えば、

(i) ヒドロキシ基、

(ii) モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、

10 (iii)  $C_{1-4}$ アルキルおよび炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基（例えば、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど）で置換されたアミノ基（例、メチル（2-ピリジル）アミノ）、

15 (iv)  $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{1-4}$ アルキル-カルボニルで置換されたアミノ基（例、メチル（メチルカルボニル）アミノ）、

(v)  $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{6-12}$ アリール-カルボニルで置換されたアミノ基（例、メチル（ベンゾイル）アミノ）、

(vi) モノまたはジ- $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル-アミノ基（例、ブトキシプロピルアミノ）、

20 (vii)  $C_{1-4}$ アルキル（例、メチル）、ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルから選ばれる置換基1ないし4個を有していてもよい $C_{6-12}$ アリール（例、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびハロゲン化されていてもよい  
25  $C_{1-4}$ アルキルから選ばれる置換基1ないし4個を有していてもよい $C_{7-15}$ アルキル（例、ベンジル）、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル（例えば、プロポキシエチルなど）、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基（例えば、ピペリジル、ピペラニル、モルホリニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリ

ル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリルなど)、ヒドロキシ基などで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基(例、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)(好ましくは、4位がフェニル基などで置換されたピペラジニルなど;該フェニル基はハロゲン化されていてもよい)、

- (viii)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなど)、
- (ix) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環(例えば、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリルなど)-チオ基(例、2-ピリジルチオ)などが好ましい。
- 該 $C_{2-6}$ アルケニル基の置換基としては、例えば、 $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル)などが好ましい。

上記式〔I〕中、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素を形成する場合の「環状炭化水素」としては、例えば飽和または不飽和の環状脂肪族炭化水素(例えば、シクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルカジエン等)および芳香族炭化水素が挙げられる。

該「シクロアルカン」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン等が挙げられ、中でも、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等の $C_{3-7}$ シクロアルカンが好ましい。

該「シクロアルケン」としては、例えば、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロブテン、シクロペンテン等の $C_{5-6}$ シクロアルケン等が挙げられる。

該「シクロアルカジエン」としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン、2, 4-シクロヘキサジエン、2, 5-シクロヘキサジエン等の $C_{5-6}$ シクロアルカ

ジエン等が挙げられる。

該「芳香族炭化水素」としては、炭素数6～16の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フェナントレン環、アセナフタレン環等が挙げられ、なかでもベンゼン環、ナフタレン環等のC<sub>6-10</sub>のアリールが特に好ましい。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって隣接する炭素原子とともに形成してもよい環状炭化水素の好ましい例としてC<sub>5-7</sub>環状炭化水素が挙げられ、さらに好ましい例として飽和または不飽和の環状脂肪族炭化水素（例えば、シクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルカジエン等）が挙げられ、特に好ましい例としてシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン等が挙げられ、中でも、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等のC<sub>3-7</sub>シクロアルカンがとりわけ好ましい。

該「環状炭化水素」が有していてもよい置換基は、前述の「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基」における置換基と同意義を有する。上記の不飽和の環状脂肪族の置換基としては、オキシ基、ヒドロキシ基等が好ましい。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の好ましい例としては、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基などが挙げられ、また、一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素を形成していてもよい。なかでも、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>としては、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-7</sub>アルキル基などが好ましく、とりわけ、ハロゲン原子、メチルなどが好ましい。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>としては、R<sup>1</sup>がハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよいアミノ基で置換された鎖状炭化水素基（特に、R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよい環状アミノ基で置換された鎖状炭化水素基）である場合も好ましい例として挙げられる。

上記式〔I〕中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

上記式〔I〕中、B環は置換基を有していてもよい芳香環を示す。

B環で表される「置換基を有していてもよい芳香環」における「芳香環」としては、芳香族炭化水素および芳香族複素環が挙げられる。

- 5        該「芳香族炭化水素」としては、炭素数6～16の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フェナントレン環、アセナフタレン環等が挙げられ、なかでもベンゼン環が特に好ましい。

- 10        該「芳香族複素環」としては5～6員の芳香族単環式複素環（例、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアアジアゾール、1,2,4-チアアジアゾール、1,3,4-チアアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、  
15        ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等）、及び5～6員環（前記5～6員の芳香族単環式複素環およびベンゼン環など）が2～3個縮合した8～16員の芳香族縮合複素環（例：ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ〔b〕チオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1,2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、  
20        イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、 $\alpha$ -カルボリン、 $\beta$ -カルボリン、 $\gamma$ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、チアントレン、フェナントリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジン、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,2-a〕  
25        ピリジン、イミダゾ〔1,2-b〕ピラゾール、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジン、イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン、ピラゾロ〔1,5-c〕ピリミジン、ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン、イミダゾ〔1,5-b〕ピリダジン、ピラゾロ〔3,4-b〕

ピリジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、[1, 2, 4] ト  
 リアゾロ [1, 2-a] ピリダジン、[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリ  
 ミジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン、[1, 2, 4] トリア  
 5 ゾロ [1, 5-a] ピリジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン、  
 ベンゾ [1, 2, 5] チアジアゾール、ベンゾ [1, 2, 5] オキサジアゾール、ピ  
 ラゾロ [5, 1-b] チアゾール、ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン、  
 ピロロ [1, 2-b] ピリダジン、ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、ピロロ [2,  
 3-b] ピリジン、チエノ [3, 2-b] ピリミジン、チエノ [2, 3-b] ピリ  
 10 ジン、チエノ [2, 3-c] ピリジン、チエノ [3, 2-b] ピリジン、チエノ [3,  
 2-c] ピリジン、ピリド [2, 3-b] ピラジン、ピリド [3, 4-b] ピラジ  
 ン、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド  
 [4, 3-d] ピリミジン等) が挙げられるが、なかでもフラン、チオフェン、ピ  
 ラジン、ピリジン、ピリミジンなどの 5~6 員芳香族単環式複素環が好ましい。

15

上記式 [I] 中、A 環で表されるさらに置換基を有していてもよいベンゼン環、  
 B 環で表される置換基を有していてもよい芳香環における置換基としては、それ  
 ぞれ、例えば

(i) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチ  
 20 ル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-  
 プロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3,  
 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチルなど) ;

(ii) アミノ基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、アミノメチル、2-アミ  
 ノエチルなど) ;

25 (iii) モノ-またはジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基  
 (例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチ  
 ル、2-ジメチルアミノエチルなど) ;

(iv) カルボキシル基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、カルボキシメチル、  
 カルボキシエチルなど) ;

- (v)  $C_{1-4}$  アルコキシ-カルボニル基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチルなど) ;
- (vi) ヒドロキシ基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど) ;
- 5 (vii)  $C_{1-4}$  アルコキシ基またはフェノキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチルなど) ;
- (viii)  $C_{3-6}$  シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど) ;
- 10 (ix) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) ;
- (x) ニトロ基 ;
- (xi) シアノ基 ;
- (xii) ヒドロキシ基 ;
- (xiii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロピロキシ、ブトキシ、イソプロピロキシなど) ,  $C_{1-4}$  アルコキシ基またはフェノキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基 ;
- 15 (xiv) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど) ,  $C_{1-4}$  アルコキシ基またはフェノキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルチオ基 ;
- 20 (xv) アミノ基 ;
- (xvi) モノ-またはジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど) ;
- 25 (xvii) 環状アミノ基 (例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を 1 ないし 3 個含んでもよい 5 ないし 9 員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニルなど) ;
- (xviii)  $C_{1-4}$  アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど) ;

- (xix) アミノカルボニルオキシ基 ;
- (xx) モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基 (例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど) ;
- 5 (xxi)  $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど) ;
- (xxii)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど) ;
- (xxiii) ベンジルオキシカルボニル基 ;
- 10 (xxiv) カルボキシル基 ;
- (xxv)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど) ;
- (xxvi)  $C_{3-6}$ シクロアルキルカルボニル (例えば、シクロヘキシルカルボニルなど) ;
- 15 (xxvii) カルバモイル基 ;
- (xxviii) モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど) ;
- (xxix)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど) ;  $C_{3-6}$ シクロアルキルスルホニル (例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなど) ;
- 20 (xxx) ①  $C_{1-4}$ アルキル (例、メチル) 、②  $C_{1-4}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル) 、③ ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$ アルキル (例、メチル、トリフルオロメチル) 、ハロゲン (例、フッ素、塩素) またはヒドロキシ基を有していてもよい  $C_{6-12}$ アリール基 (例えば、フェニル、ナフチル、ヒドロキシフェニル、メチルフェニル、クロロフェニルなど) 、④  $C_{7-15}$ アラ
- 25 ルキル (例えば、ベンジルなど) 、⑤  $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル (例えば、プロポキシエチルなど) 、⑥ 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基 (例えば、ピペ

- リジル、ピペラニジル、モルホリニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど)、⑦ヒドロキシ、チオール、オキシ、チオキシなどから選ばれる1または2個の置換基で置換された環状アミノ基(例えば、
- 5 窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル、[1, 3] チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル、モルホリニルなどで置換されたC<sub>1-6</sub> アルキル基 (例えば、モルホリノメチル、4-フェニル-1-ピペラジニルメチル、2-モルホリノエチル、3-ピペラジニルプロピル、
- 10 4-メチルスルホニル-ピペラジニルメチル、4-ベンジル-1-ピペラジニルメチル、4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニルメチル、4-ヒドロキシピペリジルメチル、4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピペリジルメチル、4-フェニルピペリジルメチル、4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニルメチル、4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニルメチル、(4-フェニル-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル) メチルなど) ;
- (xxxi) C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルオキシ基 (例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなど) で置換されたC<sub>1-4</sub> アルキル基 ;
- 20 (xxxii) C<sub>1-4</sub> アルキルおよび炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基(例えば、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど) で置換されたアミノ基 (例、メチル (2-ピリジル) アミノ) で置換されたC<sub>1-4</sub> アルキル基 ;
- 25 (xxxiii) C<sub>1-4</sub> アルキルおよびC<sub>1-4</sub> アルキル-カルボニルで置換されたアミノ基 (例、メチル (メチルカルボニル) アミノ) で置換されたC<sub>1-4</sub> アルキル基 ;
- (xxxiv) C<sub>1-4</sub> アルキルおよびC<sub>6-12</sub> アリール-カルボニルで置換されたアミノ基 (例、メチル (ベンゾイル) アミノ) で置換されたC<sub>1-4</sub> アルキル基 ;
- (xxxv) C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルオキシ基 (例えば、メチルカルボニルオキシ



シ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなど)で置換された $C_{1-4}$ アルキル基;

(xxxvi) モノまたはジ- $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル-アミノ基 (例、ブトキシプロピルアミノ)で置換された $C_{1-4}$ アルキル基;

- 5 (xxxvii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環 (例えば、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど) -チオ基 (例、2-ピリジルチオ)で置換された $C_{1-4}$ アルキル基;

- 10 (xxxviii) オキシ基;

(xxxix)  $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル $C_{2-6}$ アルケニル基 (例、メトキシカルボニルビニルなど) ;

(xxxx)カルボキシル基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基 (例、カルボキシビニルなど) ;

- 15 (xxxxxi)シアノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基 (例、シアノメチルなど) など;  
(xxxixii)  $C_{6-10}$ アリール基 (例えば、フェニル、ナフチルなど)、フェノキシ、ベンゾイル、フェノキシカルボニル、フェニル- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイル、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル-カルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニル- $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル- $C_{1-4}$ アルキルスルフィニル、フェニル- $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ  
20 またはフェニルスルホニルアミノ基 [それぞれのフェニル基またはナフチル基は置換可能な位置に、 $C_{1-4}$ アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピルなど)、 $C_{1-4}$ アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロピルオキシ、 $i$ -プロピルオキシ、 $n$ -ブチルオキシなど)、ハロゲン原子  
25 (例えばクロロ、ブロモ、ヨードなど)、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、アミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基 (例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノなど)、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基 (例えば1-オキソエチル、1-オキソプロピル、1-オキソブチルなど)などの置換基を1ないし3個有していてもよい。]

等が用いられる。これらの置換基は置換可能な位置に、同一または相異なって1ないし5個、好ましくは1ないし3個置換していてもよい。

これらの置換基として好ましいものとしては、(i)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）、(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、(iii) $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、(iv)ヒドロキシ基、(v)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなど）、(vi)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオなど）、(vii)アミノ基、(viii)モノーまたはジー $C_{1-4}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、(ix) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、(x) $C_{6-12}$ アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）で置換されていてもよい環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジル、モルホリニルなど）で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、モルホリノメチル、4-フェニル-1-ピペラジニルメチル、2-モルホリノエチル、3-ピペラジニルプロピルなど）および(xi)カルボキシ基などが挙げられ、特に、(i)ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロなど）、(ii) $C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチル、エチルなど）、(iii) $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、(iv)ヒドロキシ基、(v) $C_{1-4}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシなど）、(vi) $C_{6-12}$ アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）で置換されていてもよい環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル、モルホリニルなど）で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、モルホリノメチル、4-フェニル-1-ピペラジニルメチル、2-モルホリノエチル、（4-フェニ

ルー 3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イルメチル)、3-ピペラジニルプロピルなど) および(vii)カルボキシル基が好ましい。

5 A環としては、式-X-Yで表される基以外にさらにアルキル基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環が好ましく、式-X-Yで表される基以外にさらにC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環が特に好ましい。

10 B環としては、それぞれハロゲン化アルキル基および/またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環またはピリジン環が好ましく(より好ましくは、ハロゲン化アルキル基および/またはハロゲン原子で置換されたベンゼン環)、なかでもハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル基(好ましくはトリフルオロメチル)および/またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環が特に好ましい(さらに好ましくはハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル基および/またはハロゲン原子で置換されたベンゼン環)。

上記式〔I〕中、Xは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示す。

20 Xで表される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>3</sup>- (R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルを示す)、およびハロゲン化されていてもよい2価のC<sub>1-6</sub>鎖状炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基が用いられる。

25 該「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」の好ましい例としては、

(1)C<sub>1-6</sub>アルキレン(例えば、-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>-, -(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-など) ;

(2)C<sub>2-6</sub>アルケニレン(例えば、-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH

=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-、  
-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-など) ;

(3) C<sub>2-6</sub>アルキニレン(例えば、-C≡C-、-CH<sub>2</sub>-C≡C-、-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-  
CH<sub>2</sub>-など) ;

5 (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>w1</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>w2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>w1</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>w2</sub>-、  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>w1</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>w2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>w1</sub>SO(CH<sub>2</sub>)<sub>w2</sub>-、  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>w1</sub>SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>w1</sub>NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>w2</sub>- ;

(5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>w3</sub>CONR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>w4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>w3</sub>NR<sup>3</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>w4</sub>-、  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>w3</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>w4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>w3</sub>NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w4</sub>-、  
10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>w3</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>w4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>w3</sub>OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>w4</sub>- ;

(6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>w5</sub>NR<sup>3</sup>CONR<sup>3b</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>w6</sub>- ;

(R<sup>3</sup>は前記と同意義を; R<sup>3b</sup>はR<sup>3</sup>と同意義を; w1およびw2は0ないし5の整数を、  
かつw1+w2が0ないし5を; w3およびw4は0ないし4の整数を、かつw3+w4が0  
ないし4を; w5およびw6は0ないし3の整数を、かつw5+w6が0ないし3を示す)  
15 などが挙げられる。

Xで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくはハロゲ  
ン化されていてもよい2価のC<sub>1-6</sub>鎖状炭化水素基であり、なかでもC<sub>2-6</sub>アルキレ  
ン(例えば、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[式中、nは0~6の整数を示す]で表される基  
20 など; nとしては、1~4の整数(より好ましくは、2)が好ましい)、およびC  
2-6アルケニレン(例えば、式-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>-[式中、n'は0~  
4の整数を示す]で表される基、式-(CH=CH)<sub>n''</sub>-[式中、n''は1  
~3の整数を示す]で表される基など; n'としては、0~2の整数(より好ま  
しくは、0)が好ましく、n''としては、1~2の整数(より好ましくは、1)  
25 が好ましい)等が好ましい。

上記式〔I〕中、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換基を  
有していてもよいカルバモイル基、シアノ基、または置換基を有していてもよい  
脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基を示す。

Yで表される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、遊離のカルボキシルのほか、例えば、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル等が挙げられる。

該「低級アルコキシカルボニル」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル等が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC<sub>7-12</sub>アリールオキシカルボニル等が好ましい。

該「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

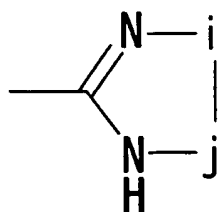
該「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としてはそれぞれ、前記したR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基」における置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数用いられる。

Yで表される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

該「N-モノ置換カルバモイル」における置換基としては、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、低級アルケニル（例、

ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等)、シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル等)、アリーール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリーール等)、アラールキル(例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラールキル、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等)、アリーールアルケニル(例、シンナミル等の $C_{8-10}$ アリーールアルケニル、好ましくはフェニル- $C_{2-4}$ アルケニル等)、複素環基(例えば、前記した $R^1$ および $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基」における置換基の例としての「複素環基」と同様の基など)、1~2個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノ等が挙げられる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリーール、アラールキル、アリーールアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば、水酸基、置換されていてもよいアミノ[該アミノは、例えば、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、アシル(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等)、カルボキシル、 $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルキル、1ないし5個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ等が挙げられる。該低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一または異なって1または2ないし3個(好ましくは1または2個)置換しているのが好ましい。

- 該「N, N-ジ置換カルバモイル」としては、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C<sub>7-10</sub>アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成していてもよく、この様な場合の環状アミノカルボニル基としては、例えば、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノカルボニル基などが挙げられる。
- Yで表される「置換基を有していてもよい脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基」における「脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基」としては、脱プロトン化しうる（すなわち脱離してプロトンを形成しうる）水素原子を有する（すなわち活性プロトンを有する）、窒素原子、硫黄原子、酸素原子のうちの少なくとも1個を含む5~7員（好ましくは5員）の単環の複素環基（好ましくは、含窒素複素環基）が用いられる。該「脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基」としては、例えば、テトラゾール-5-イルまたは式



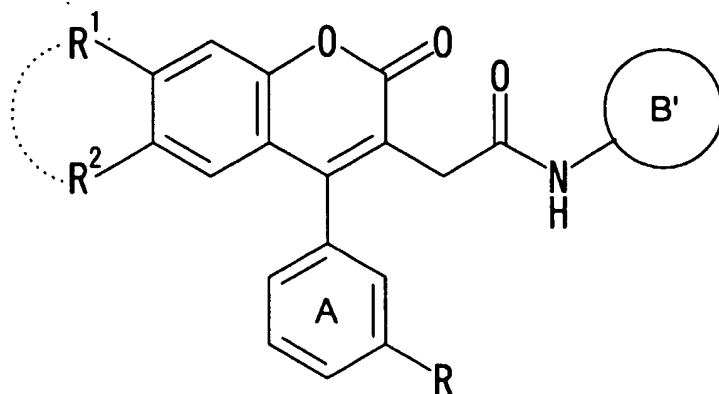
〔式中、 $i$  は $-O-$ または $-S-$ を、 $j$  は $>C=O$ 、 $>C=S$ または $>S(O)_2$ を示す〕で表される基（なかでも、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル, 2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル, 2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イルなどが好ましい）などが挙げられる。

上記「脱プロトン化する水素原子を有する複素環基」は、置換されていてもよい低級アルキル基（好ましくは $C_{1-4}$ アルキル）またはアシル基などで保護されていてもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基としては、 $C_{1-3}$ アルキル、ニトロ、 $C_{1-3}$ アルコキシで置換されていてもよいフェニル又は $C_{1-3}$ アルコキシで置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、 $p$ -メトキシベンジル、 $p$ -ニトロベンジルなど）などが挙げられる。該アシル基としては、低級（ $C_{2-5}$ ）アルカノイル、ベンゾイルなどが挙げられる。

$Y$ としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基が好ましく、なかでもカルボキシルまたは低級アルコキシカルボキシルがより好ましく、その中でもカルボキシルが特に好ましい。

式〔I〕は、式〔I'〕





〔 I ' 〕

〔式中、B' 環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよいピリジン環を、Rはエステル化されていてもよいカルボキシル基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基で置換された鎖状炭化水素基を示し、  
5   他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕であることが好ましい。

Rで表される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、Yで表される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と同様の基などが用いられる。

Rで表される「エステル化されていてもよいカルボキシル基で置換された鎖状炭化水素基」における「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、  
10   Yで表される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と同様の基などが用いられる。

Rで表される「エステル化されていてもよいカルボキシル基で置換された鎖状炭化水素基」における「鎖状炭化水素基」としては、Xで表される「主鎖の原子  
15   数1ないし6のスペーサー」の好ましい例としてのC<sub>1-6</sub>アルキレン、C<sub>1-6</sub>アルケニレン、C<sub>1-6</sub>アルキニレンと同様の基などが用いられる。

上記式〔I'〕中、Rとしては、式—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—R'〔式中、R'はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、nは0～6の整数を示す〕で表される基、  
20   式—CH=CH—(CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>—R'〔式中、R'はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、n'は0～4の整数を示す〕で表される基、  
式—(CH=CH)<sub>n''</sub>—R'〔式中、R'はエステル化されていてもよいカル

ボキシル基を示し、 $n'$  は1～3の整数を示す]で表される基などが好ましく、 $n$ としては、1～4の整数（より好ましくは、2）が好ましく、 $n'$ としては、0～2の整数（より好ましくは、0）が好ましく、 $n'$  としては、1～2の整数（より好ましくは、1）が好ましい。

- 5         $R'$  で表される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、 $Y$  で表される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と同様の基などが用いられ、なかでもカルボキシルが特に好ましい。

- 10        式〔I〕で表わされる化合物は遊離体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような塩としては、式〔I〕で表される化合物がカルボキシル基、脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）
- 15        アミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、 $N, N'$  -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩を形成していてもよい。

- 20        式〔I〕で表わされる化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 $p$ -トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩を形成してもよい。

- 25        式〔I〕で表わされる化合物またはその塩はプロドラッグとして用いることもできる。該プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式〔I〕で表わされる化合物またはその塩に変換され得る化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式〔I〕で表わされる化合物ま

たはその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして式〔I〕で表わされる化合物またはその塩に変化する化合物をいう。式〔I〕で表わされる化合物またはその塩のプロドラッグとしては、式〔I〕で表わされる化合物またはその塩がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、式〔I〕で表わされる化合物またはその塩のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；式〔I〕で表わされる化合物またはその塩が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；式〔I〕で表わされる化合物またはその塩がカルボキシシル基を有する場合、該カルボキシシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、カルボキシシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法によって式〔I〕で表わされる化合物またはその塩から製造することができる。

また、式〔I〕で表わされる化合物またはその塩のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で式〔I〕で表わされる化合物またはその塩に変化するものであってもよい。

また、式〔I〕で表わされる化合物またはその塩は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

また、式〔I〕で表わされる化合物またはその塩は同位元素（例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  など）などで標識されていてもよい。

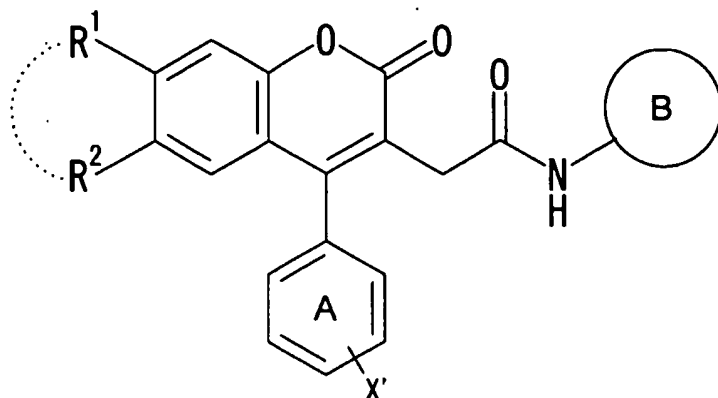
式〔I〕で表される化合物の中でも、

3-[3-[7-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、(2E)-3-[3-[7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-3-(2-オキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]エチル)-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、3-[3-[7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-3-(2-オキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]エチル)-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、(2E)-3-[3-[6-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-7-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、3-[3-[6-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキシエチル)-7-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、(2E)-3-(3-[7-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキシエチル)-2-オキシ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル}フェニル)アクリル酸、(2E)-3-(3-[7-クロロ-3-(2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキシエチル)-2-オキシ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル}フェニル)アクリル酸、3-[7-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキシエチル)-2-オキシ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル]安息香酸、3-[7-クロロ-3-(2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキシエチル)-2-オキシ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル]安息香酸;またはその塩などが好ましく用いられる。

式〔I〕で表される化合物およびその塩は、例えば、欧州特許出願公開第585913号明細書、欧州特許出願公開第602598号明細書、特開平6-263736号公報、国際公開第02/06264号パンフレットなどに開示の方法に準じて、あるいは例えば次の方法によって製造することができる。

化合物〔I〕またはその塩は、例えば、式〔I I〕

35



〔 I I 〕

〔式中、X' はハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホニル基を、その他の記号は前記と同意義を有する。〕で表される化合物またはその塩に対してカルボニル化反応またはHeck反応を行い、必要に応じてさらに水素添加反応または加水分解反応、または両反応を組み合わせて行うことによって製造することができる。

該カルボニル化反応は、例えばA. シェーンベルグら、ジャーナル オブ オーガニックケミストリー、39巻、3318-3326頁、1974年(A. Schoenberg, et al., J. Org. Chem., 39, 3318-3326 (1974))、M. Hidaiら、ブレチン オブ ザ ケミカルソサイエティ オブ ジャパン、48巻、2075-2077頁、1975年(M. Hidai, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn, 48, 2075-2077 (1975))、D. バレンチン ジュニアら、ジャーナル オブ オーガニックケミストリー、46巻、4614-4617頁、1981年(D. Valentine, Jr., et al., J. Org. Chem., 46, 4616-4617 (1981))などに記載の方法に準じて行うことができる。すなわち、化合物〔 I I 〕を一酸化炭素雰囲気下、パラジウム触媒および塩基で処理し、さらに求核剤と反応させることによって行われる。

一酸化炭素は、通常1気圧から20気圧、好ましくは1気圧から10気圧で用いられる。

パラジウム触媒は、例えば酢酸パラジウム (I I)、塩化パラジウム (I I)、ジハロビス (トリアリールホスフィン) パラジウム (I I) (例えば、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I)、ジブロモビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I)、ジヨードビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I)、ジクロロビス (トリトリルホスフィン) パラジウム (I I))

など)、またはハロアリールビス(トリアリールホスフィン)パラジウム(I I)  
(例えば、クロロフェニルビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)  
など)などが用いられる。用いられる触媒の量は、通常、1モルの化合物[I I]  
に対して0.005から0.1モル、好ましくは0.01から0.05モル用い  
5 られる。また、触媒に対して当モル量から50倍モル量(好ましくは2倍モル量  
から20倍モル量)のトリアリールホスフィン(例えば、トリフェニルホスフィ  
ン、トリ(o-トリル)ホスフィンなど)、ビス(ジアリールホスフィノ)アルキ  
ル(例えば、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1,3-ビス(ジフェニル  
ホスフィノ)プロパン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンなど)などを  
10 共存させると反応を有利に進めることができることがある。

塩基は、例えば二級アミン(例えば、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミ  
ンなど)、三級アミン(例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、テトラ  
メチルエチレンジアミンなど)、炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウ  
ム、炭酸水素ナトリウムなど)などが用いられる。用いられる塩基の量は、通常、  
15 1モルの化合物[I I]に対して1から10モル、好ましくは1から3モル用い  
られる。

求核剤は、水または低級アルコール(例えば、メタノール、エタノール、ブタ  
ノールなど)が用いられる。用いられる求核剤の量は、通常、1モルの化合物[I  
I]に対して1から100モル、好ましくは1から10モル用いられる。

20 該反応は溶媒の存在下または非存在下で行われ、溶媒としては、アミド類(例え  
ば、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリア  
ミドなど)、ニトリル類(アセトニトリル、ベンゾニトリルなど)などが用いられ  
る。溶媒の使用量は、1グラムの化合物[I I]に対して通常約1ないし100  
ミリリットル、好ましくは約10ないし50ミリリットルである。

25 反応温度は、通常約10℃ないし200℃が用いられ、約20℃ないし150℃  
が好ましい。反応時間は、一酸化炭素圧、また、触媒、塩基や反応溶媒の量や種  
類、反応温度にもよるが約1時間ないし100時間、好ましくは、約5時間ない  
し80時間である。

Heck反応は、例えばR. F. ヘック、オーガニックリアクションズ、27巻、3

45-390頁、1982年(R. F. Heck, Org. Reactions, 27, 345-390 (1982))、  
に記載の方法に準じて行うことができる。すなわち、化合物〔I I〕をパラジウム触媒および塩基の存在下で、オレフィンと反応させることによって行われる。

オレフィンは、 $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n'}-\text{R}'$ 〔式中、 $\text{R}'$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 $n'$ は0～4の整数を示す〕で表される化合物、または、 $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}=\text{CH})_{n''}-\text{R}'$ 〔式中、 $\text{R}'$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 $n''$ は1～2の整数を示す〕が用いられ、市販の化合物が利用されるか、または、自体公知の方法（例えば、R. S. サンドラー アンド W. カロ (R. S. Sandler and W. Karo)、"オーガニック  
10      ク ファンクショナル グループ プレパレーションズ I" ("Organic  
Functoinal Group Preparations I"、アカデミック プレス (Academic Press)  
1983年、第2章(39～81頁)、第9章(236～288頁)、第10章(289～315頁)  
などに記載の方法)によって調製される。用いられるオレフィンの量は、通常、  
1モルの化合物〔I I〕に対して1から10モル、好ましくは1から3モル用い  
15      られる。

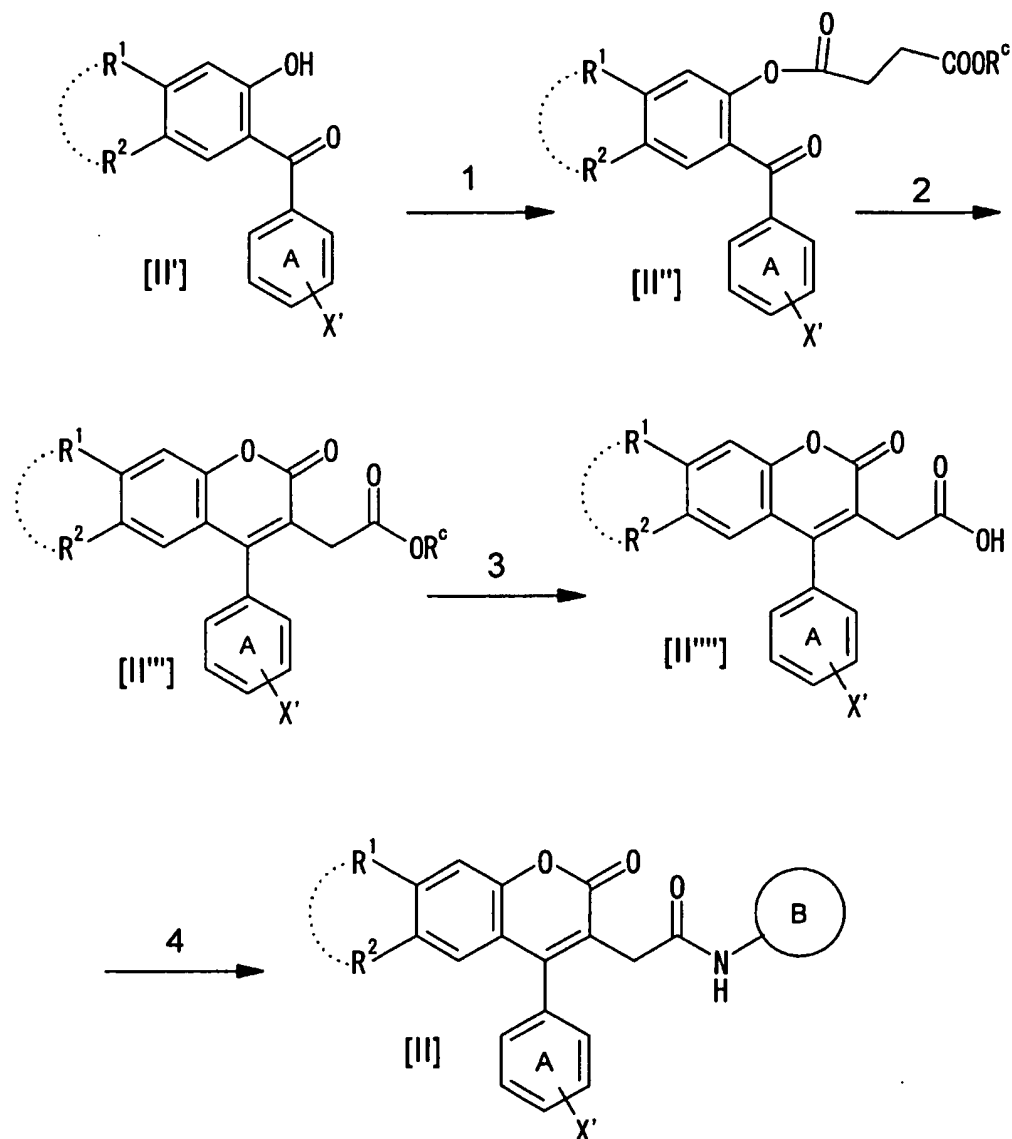
触媒、塩基、反応溶媒は上述のカルボニル化反応と同様のものが用いられる。  
また、臭化ニッケル〔I I〕およびヨウ化ナトリウムを共存させると反応を有利  
に進めることができることがある。

反応温度は、通常約10℃ないし200℃が用いられ、約20℃ないし15  
20      0℃が好ましい。反応時間は、触媒、塩基や反応溶媒の量や種類、反応温度にも  
よるが約1時間ないし100時間、好ましくは、約5時間ないし80時間である。

カルボニル化反応またはHeck反応の後に行われる水素添加反応は、自体公知の  
方法（例えば、P. リランダー (P. Rylander)、"キャタリティック ハイドロゲネ  
ーション イン オーガニック シンセシス" ("Catalytic Hydrogenation in  
25      Organic Syntheses" )、アカデミック プレス (Academic Press) 1979年などに記  
載の方法)などを用いることによって行われる。加水分解反応は、例えば後述の  
反応工程3に記載の方法が用いられる。

上記反応で用いられる原料化合物〔I I〕またはその塩は、例えば欧州特許出  
願公開第585913号明細書、特開平7-10844号公報、国際公開第02

／06264号パンフレットなどに記載の方法ないしは該方法に準じる方法、あるいは例えば下記に示す方法によって製造することができる。



- 5      [式中、R<sup>c</sup>はアルキル基（メチル、エチル、プロピル、t-ブチル等）を、他の記号は前記と同意義を示す。]

反応工程1は、化合物[II']またはその塩とコハク酸モノエステルの反応性誘導体とを縮合することによって行われる。

- 10      コハク酸モノエステルの反応性誘導体としては、例えばコハク酸モノアルキル



エステル（例、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル）の酸ハライド（例えば、酸クロリドなど）が用いられ、特にエチルコハク酸クロリドが好ましい。用いられるコハク酸モノエステルの反応性誘導体の量は、通常化合物〔II'〕またはその塩に対して、当モル量ないし約10倍モル量であり、好ましくは、当モル量ないし3倍モル量用いられる。

該反応は、通常、塩基の存在下有利に行われ、該塩基としては、有機もしくは無機の塩基が用いられる。有機塩基としては、例えば、3級アミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロウンデセンなど）などが用いられる。無機塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属；水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属などが用いられる。用いられる塩基の量は、通常化合物〔II'〕またはその塩に対して、当モル量ないし約10倍モル量であり、好ましくは、当モル量ないし3倍モル量用いられる。

該反応は、溶媒中で行うと有利に行うことができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒が用いられ、例えば、炭化水素類（例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、アミド類（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなど）、ウレア類（例えば、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンなど）、ニトリル類（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）などが用いられる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合して用いることができる。溶媒の使用量は、1グラムの化合物〔II'〕またはその塩に対して通常約1ないし100ミリリットル、好ましくは約10ないし50ミリリットルである。反応温度は、通常約-20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点までが用いられ、約25℃ないし100℃が好ましい。

反応時間は、用いる塩基や反応溶媒の種類、反応温度にもよるが約10分ないし24時間、好ましくは、約20分ないし12時間である。

反応工程2は、化合物〔II' '〕を塩基で処理することによって行われる。  
5 該塩基としては、例えば、反応工程1で述べたと同様な塩基が用いられ、用いられる塩基の量は、通常化合物〔II' '〕またはその塩に対して、約0.1倍モル量ないし10倍モル量であり、好ましくは、約0.1倍モル量ないし1倍モル量用いられる。

該反応は、溶媒中で行うと有利に行うことができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒が用いられ、例えば、炭化水素類（例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、アミド類（例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなど）、ウレア類（例  
10 えば、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンなど）、ニトリル類（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）などが用いられる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合して用いることができる。溶媒の使用量は、1グラムの化合物〔II' '〕に対して通常約1ないし100ミリリットル、好ましくは約10ないし50ミリリットルである。反応温度は、通常約20℃ないし反応  
20 に用いる溶媒の沸点までが用いられ、約25℃ないし120℃が好ましい。

反応時間は、塩基や反応溶媒の種類、反応温度にもよるが約30分ないし24時間、好ましくは、約1時間ないし12時間である。

また、該反応は、Dean-Starkの脱水装置などによって、反応中に生じる水を除去することによって有利に進めることができる場合がある。  
25

また、反応工程1と反応工程2を一工程で行なうこともできる。例えば、コハク酸モノエステルの反応性誘導体として、例えばコハク酸モノアルキルエステル（例、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル）の酸ハライド（例えば、酸クロリドなど）を、塩基として、例えば、3級アミン類（例えば、トリ

エチルアミン、ジイソプルピルエチルアミン、ジアザビスクロウンデセンなど)などを過剰量用いることによって、化合物〔II'〕またはその塩から一工程で化合物〔II'〕またはその塩を製造することができる。その際に用いられる酸ハライドの使用量は、通常化合物〔II'〕またはその塩に対して、約1.5倍モル量ないし10倍モル量であり、好ましくは、約1.5倍モル量ないし3倍モル量用いられる。また、用いられる塩基の量は、通常化合物〔II'〕またはその塩に対して、約2倍モル量ないし10倍モル量であり、好ましくは、約2倍モル量ないし5倍モル量用いられる。

該反応は、溶媒中で行うと有利に行うことができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒が用いられ、用いる溶媒の種類および量は、例えば、反応工程1と同様である。反応温度は、通常約20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点までが用いられ、約25℃ないし60℃が好ましい。反応時間は、酸ハライドや塩基の種類、反応溶媒の種類、反応温度にもよるが約30分ないし24時間、好ましくは、約30分ないし4時間である。

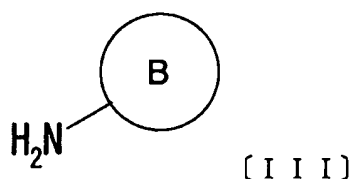
反応工程3は、化合物〔II'〕を酸または塩基で処理することによって行われる。

該酸としては、有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）、または無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）を用いることができ、必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合して用いることができる。該塩基としては、例えば水酸化アルカリ金属（例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）が用いられる。用いられる酸もしくは塩基の量は、通常化合物〔II'〕に対して、約1モル量ないし100倍モル量であり、好ましくは、約1モル量ないし10倍モル量用いられる。

該反応は、溶媒中で行うと有利に行うことができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒が用いられ、例えば、炭化水素類（例えば、ペンタン、ヘ

キサン、シクロヘキサン、ベンゼンなど)、低級アルコール類(例えばメタノール、エタノール、プロパノールなど)、エーテル類(例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、アミド類(例えばN, N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなど)、ウレア類(例えば、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンなど)などが用いられる。酸を用いる反応の場合には、上述の酸を溶媒として用いることもできる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また、必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしれないしは水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は、1グラムの化合物〔II' ' '〕に対して通常約1ないし100ミリリットル、好ましくは約10ないし50ミリリットルである。反応温度は、通常約-20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点までが用いられ、約15℃ないし120℃が好ましい。反応時間は、酸や反応溶媒の種類、反応温度にもよるが約10分ないし24時間、好ましくは、約30分ないし12時間である。

反応工程4は化合物〔II' ' ' '〕、その塩またはそのカルボキシル基の反応性誘導体と式〔III〕



〔式中、記号は前記と同意義を有する。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。該カルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハライド(例えば、クロリド、ブロミドなど)、酸無水物、混合酸無水物(例えば、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物、イソブチル炭酸との無水物など)、活性エステル(例えば、ヒドロキシコハク酸イミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、N-ヒドロキシー-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドとのエステル、p-ニトロフェノールとのエステル、8-オキシキノリンとのエステルなど)などが用いられ、とりわけ酸ハライドが好ましい。

また、化合物〔I I〕またはその塩は、化合物〔II' ' ' '〕その塩と式〔I I I〕で表される化合物またはその塩をカップリング試薬の存在下で反応することによっても製造することができる。該カップリング試薬としては、例えばカルボジイミド類（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(2-モルホリン-4-イルエチル)カルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-[4-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル]カルボジイミドなど）、カルボニルジイミダゾール、N-エチル-5-フェニルイソキサゾリウム-3'-スルホン酸塩、N-エチル-2'-ヒドロキシベンズイソキサゾリウムトリフルオロホウ酸塩、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、2-イソブチルオキシ-1-イソブチルオキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、（ベンゾトリアゾリル-N-ヒドロキシトリスジエチルアミノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ジフェニルホスホリルアジドなどが用いられる。さらに、カルボジイミド類は添加物とともに用いると反応を有利に進めることができる場合がある。該添加物としては、N-ヒドロキシコハクイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド、2-ヒドロキシイミノ-2-シアノ酢酸エチル、2-ヒドロキシイミノ-2-シアノアセトアミドなどが用いられる。

化合物〔II' ' ' '〕または〔I I I〕の塩としては、前記した化合物〔I〕の塩と同様な塩がもちいられる。

該反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミドなどのハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、炭化水素類、芳香族アミン類、アミド類など）中で行われる。本反応は塩基の存在下もしくは非存在下で行なうことができる。反応温度は通常約-10℃ないし120℃、好ましくは約0℃ないし100℃である。反応時間は通常約5分ないし48時間好ましくは約0.5ないし24時間である。化合物〔I I I〕またはその塩の使用量は化合物〔II' ' ' '〕またはその塩またはその反応性誘導体1モルに対して約1

ないし5モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。塩基としては例えばトリエチルアミンなどのアルキルアミン類、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの環状アミン類、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンなどの芳香族アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩などが用いられ、その使用量は化合物〔II' ' ' '〕またはその塩1モルに対して約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。また、本反応において水と混和しない溶媒を用いる場合、反応系に水を適宜の割合で加え2相系で反応させてもよい。カップリング試薬を用いる場合、通常無水条件下で反応を行なうことが好ましい。該カップリング試薬の使用量は化合物〔II' ' ' '〕またはその塩1モルに対して約1ないし10モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。さらに添加物を用いる場合、その使用量はカップリング試薬1モルに対して約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし2モル当量である。

さらに、オキシ化されたシクロアルカンが縮合したクマリンアミドは、合成の適宜の段階でシクロアルカンが縮合したクマリンアミドを酸化反応に付すことによって合成することもできる。該酸化反応は、酸化剤（例えば、過マンガン酸塩、クロム酸など）を用い、自体公知の方法〔例えば、A. B. スミス三世ら(A. B. Smith, III, et. al.), ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(The Journal of Organic Chemistry) 50巻、3239～3241頁、1985年〕を用いることによって行われる。

化合物(I)の $R^1$ 、 $R^2$ 、環A、環B、Yがそれぞれ有する置換基において、その置換基に変換可能な官能基（例えば、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボニル基、チオール基、エステル基、スルホ基、ハロゲン原子など）を有する場合、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって官能基を変換することにより種々の化合物を製造することができる。

例えばカルボキシ基の場合、例えばエステル化、還元、アミド化、保護されていてもよいアミノ基への変換等の反応により変換可能である。アミノ基の場合、例えばアミド化、スルホニル化、ニトロソ化、アルキル化、アリール化、イミド

化等の反応により変換可能である。ヒドロキシ基の場合、エステル化、カルバモイル化、スルホニル化、アルキル化、アリール化、酸化、ハロゲン化等の反応により変換可能である。カルボニル基の場合、還元、酸化、イミノ化（オキシム化、ヒドラゾン化を含む）、（チオ）ケタール化、アルキリデン化、チオカルボニル化等の反応により変換可能である。チオール基の場合、アルキル化、酸化等の反応により変換可能である。エステル基の場合、還元、加水分解等の反応により変換可能である。スルホ基の場合、スルホンアミド化、還元等の反応により変換可能である。ハロゲン原子の場合、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。

10

上記反応に用いられる、化合物〔II'〕、〔II' '〕、〔II' ' '〕および〔II' ' ' '〕の塩は、前記化合物〔I〕の塩と同様な塩が用いられる。

また、前記した化合物〔I〕またはその塩の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-オキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、トリチル、フタロイルまたはN、N-ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

25

カルボキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。

これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

5        ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、 $C_{7-10}$ アラルキルカルボニル  
10        （例えば、ベンジルカルボニルなど）、ピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピルなど）、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

15        また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

20        以上の方法によって得られる化合物〔I〕またはそれらの塩は、たとえば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。かくして得られる本発明の化合物〔I〕が遊離体で得られた場合には、それ自体公知の方法あるいはそれに準じる方法（例えば、中和など）によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合にはそれ自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

25        化合物〔I〕に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。



本発明における化合物〔I〕、その塩、およびそれらのプロドッグ（以下、本発明の化合物と略記する場合がある）は低毒性で安全であり、リピド・リッチ・プラーク退縮作用を有するので、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、サル、ヒト等）の急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術（P T C A）後の再狭窄、ステント留置後の再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、動脈硬化症、間歇性跛行、脳卒中（脳梗塞、脳塞栓、脳出血など）、ラクナ梗塞、脳血管性痴呆などの予防または治療に有用であり、脱泡沫化薬として有用である。

更に、本発明の化合物は、A C A T阻害作用（好ましくは、マクロファージのA C A T阻害作用、サブタイプ1のA C A T阻害作用）を有し、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、サル、ヒト等）の高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、およびこれらに起因する疾患（例えば心筋梗塞等の虚血性心疾患および脳梗塞・脳卒中等の脳血管障害など）に対する安全な予防・治療剤として用いられる。

また、本発明により、本発明の化合物を含有してなる動脈硬化巣の退縮、進展抑制または安定化剤が提供され、かかる退縮、進展抑制または安定化剤は、H M G - C o A還元酵素阻害剤と組み合わせて用いることが好ましい。

また、本発明の化合物はアルツハイマー病、マルチプルリスク症候群および代謝性症候群に対する予防・治療薬として用いられる。

20

これらの疾患の治療において、本発明の化合物は単独で治療のために使用されてもよく、またはその他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、糖尿病治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、骨粗鬆症治療薬または慢性腎不全治療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えばフィブラート類〔例、クロフィブラート、ベザフィブラート、ジェムフィプロジル、フェノフィブレート、W y - 1 4 6 3、G W 9 5 7 8等〕、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシピモックス

25

およびプロブコール]、胆汁酸結合樹脂[例、コレステラミン、コレステポール等]、コレステロール吸収を抑制する化合物[例、シトステロールやネオマイシン等]、コレステロール生合成を阻害する化合物[例、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン等のHMG-C o A還元酵素阻害薬]、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬[例、NB-598および類縁化合物等]、コレステロールエステル転送蛋白の阻害によるHDL上昇薬[JTT-705、CP-529-414等]が挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイクラゼ、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。

また、糖尿病治療薬[アクトス、ロジグリダゾン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン類、ビグアナイド系薬剤]；甲状腺機能低下症治療薬[乾燥甲状腺(チレオイド)、レボチロキシナトリウム(チラージンS)、リオチロニジンナトリウム(サイロニン、チロミン)]；

ネフローゼ症候群治療薬：プレドニゾロン(プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム(プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソル・メドロール)、ベタメタゾン(リンデロン)]；抗凝固療法剤[ジピリダモール(ベルサンチン)、塩酸ジラゼプ(コメリアン)、チロピジン、クロビドグレル、FXa阻害剤]；慢性腎不全治療薬[利尿薬[例、フロセミド(ラシックス)、ブメタニド(ルネトロン)、アゾセミド(ダイアート)]、降圧薬(例、ACE阻害薬、(マレイン酸エナラプリル(レニペース))及びCa拮抗薬(マニジピン)、 $\alpha$ 受容体遮断薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(カンデサルタンシレキセチル)]などと組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。

さらに、本発明の化合物が有するリピド・リッチ・プラーク退縮作用およびA

CAT阻害作用から考えて、本発明の化合物は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

5 血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、Xa阻害薬〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾン（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、GPIIb/IIIa拮抗薬（レオプロ）、クロピドグレル〕；

10 冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコランジル、亜硝酸剤；  
心筋保護薬：心臓ATP-K開口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。

さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例：抗体、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF $\alpha$ 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド $\beta$ ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン（Peptor社のDIAPEP-277など）などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいは  
15 ワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、  
20 NF $\kappa$ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など）を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子な

ど)に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、脾再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髓細胞（骨髓単核細胞、骨髓幹細胞など）の移植を利用した血管新生療法と併用することも可能である。

本発明の化合物は経口的に、あるいは非経口的に、注射、点滴、吸入法、直腸投入、あるいは局所投与により用いることができ、そのまま、あるいは医薬品組成物の製剤（例えば、粉末、顆粒、錠剤、ピル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤など）として用いることができる。すなわち少なくとも一つの本発明の化合物を単独で、あるいは医薬として許容される担体（アジュバンド剤、賦形剤、補形剤及び／又は希釈剤など）と混合して用いることができる。

医薬用の組成物は通常の方法に従って製剤化することができる。かかる製剤は通常活性成分を賦型剤、希釈剤、担体等の添加剤と混合／練合することにより製造することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。

直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバ

ターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されることができる。

5 また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものあげられる。そのような剤型の製剤は、活性成分化合物と、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖（ラクトース）、セルロース糖、マンニトール（D-マンニトール）、マルチトール、デキストラン、デンプン類（例、コーンスターチ）、微結晶セルロース、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又は  
10 グリセリド類とを混合及び／又は練合することにより製造することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤（例、クロスカルメロースナトリウム）、結合剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース）、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パー  
15 フューム剤などがあげられる。錠剤及びピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水及び必要により添加物を含んでいてよい。これら経口用液剤は、活性成分化合物と不活性希釈剤、及び必要により他の添加剤を混合する等慣用方法に従い製造することができる。経口投与剤では、剤形にもよるが、通常約0.01～99W%、好ましくは約0.1  
20 ～90W%通常約0.5～50W%の本発明の活性成分化合物を配合するのがよい。

ある特定の患者の投与量は、年令、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

5 本発明の化合物を含有してなるリポド・リッチ・プラーク退縮剤は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、高脂血症予防・治療剤として使用する場合、成人（体重約60kgとして）1日当たりの投与量は、経口剤の場合、有効成分〔I〕として約1～500mg、好ましくは約10～200mgであり、非経口剤の場合、有効成分〔I〕として約0.1～100mg、好ましくは約1～50mg、  
10 通常約1～20mgであり、この範囲では何ら毒性は見られない。

さらに、本発明は、

- (1) 本発明の化合物と併用薬とを組み合わせる薬物（以下、併用剤と略記する）、
- 15 (2) 哺乳動物に対して、本発明の化合物の有効量と併用薬の有効量とを組み合わせる投与することを特徴とするリポド・リッチ・プラーク退縮方法またはACAT阻害方法、および
- (3) 哺乳動物に対して、本発明の化合物の有効量と併用薬の有効量とを組み合わせる投与することを特徴とする急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄、ステント留置後の再狭窄、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、  
20 動脈硬化症、間歇性跛行、脳卒中（脳梗塞、脳塞栓、脳出血など）等の脳血管障害、ラクナ梗塞、脳血管性痴呆、アルツハイマー病、マルチプルリスク症候群および代謝性症候群、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または血栓形成の予防・治療方法を提供する。
- 25

本発明の化合物と併用し得る併用薬としては、例えば、前記した本発明の化合物以外の医薬成分やその他の高脂血症治療薬、利尿薬、高血圧症治療薬、心不全治療薬、不整脈治療薬、抗凝血薬、抗血小板薬、糖尿病治療薬、HDL増加薬、不安定プラーク安定化薬、血管拡張薬、血管収縮薬、昇圧薬、抗菌薬、抗真菌薬、非

ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、免疫調節薬、抗原虫薬、抗潰瘍薬、鎮咳・  
去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗不安薬、抗精神病薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、  
抗うつ薬、麻薬拮抗薬、抗腫瘍薬、抗アレルギー薬、ビタミン薬、ビタミン誘導  
5 体、骨・カルシウム代謝薬、骨粗鬆症治療薬、関節炎治療薬、抗リウマチ薬、抗  
喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、腎不全・腎症治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、  
アレルギー性鼻炎治療薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻  
害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、  
抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体など  
10 が挙げられ、なかでも高脂血症治療薬、利尿薬、高血圧症治療薬、心不全治療薬、  
不整脈治療薬、抗凝血薬、抗血小板薬、糖尿病治療薬、HDL増加薬、不安定プラーク  
安定化薬などが好ましい。前記した医薬成分以外の併用薬としては、具体的に  
は、以下のものが挙げられる。

#### (1) 高脂血症治療薬

HMG-CoA還元酵素阻害薬(例、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタ  
15 チンなど)、フィブラート系薬剤(例、シンフィブラート、クロフィブラートアル  
ミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなど)、陰イオン交換樹脂  
(例、コレステラミドなど)、ニコチン酸製剤(例、ニコモール、ニセリトロー  
ル、ニコチン酸トコフェロールなど)、多価不飽和脂肪酸誘導体(例、イコサペ  
20 ント酸エチル、ポリエンフォスファチジルコリン、メリナミドなど)、植物ステ  
ロール(例、ガンマーオリザノール、ソイステロールなど)、エラスターゼ、デ  
キストラン硫酸ナトリウム、スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、2-クロ  
ロー3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン  
酸エチル[ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレイティン(Chem. Pharm.  
Bull), 38, 2792-2796 (1990)]など。

#### 25 (2) 利尿薬

サイアザイド系利尿薬(ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロペンチアジド、  
エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、  
ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなど)、ループ利尿薬  
(クロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルシド、メチ克蘭、

ソトラゾン、トリバミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミド、メフルシドなど)、カリウム保持性利尿薬(スピロノラクトン、トリアムテレンなど)。

### (3) 高血圧治療薬

#### ①交感神経抑制薬

- 5        $\alpha_2$  刺激薬(例、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、メチルドパなど)、神経節遮断薬(例、ヘキサメトニウム、トリメタファンなど)、シナプス前遮断剤(例、アルサーオキシロン、ジメチルアミノレセルピナート、レシナミン、レセルピン、シロシンゴピンなど)、ニューロン遮断薬(例、ベタニジン、グアネチジンなど)、 $\alpha_1$  遮断薬(例、ブナゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、
- 10       テラゾシン、ウラピジルなど)、 $\beta$  遮断薬(例、プルプラノロール、ナドロール、チモロール、ニブラジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど) など。

#### 15       ②血管拡張薬

カルシウムチャンネル拮抗薬(例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど)、フタラジン誘導体(例、ブトララジン、カドララジン、エカラジン、ヒドララジン、トドララジンなど) など。

#### 20       ③ACE阻害薬

アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ベリンドプリルなど。

#### ④アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬

- 25       ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、フォラサルタンなど。

#### ⑤利尿薬(例えば前述の利尿薬など)

### (4) 心不全治療薬

強心薬(例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、



プロスシラリジンなど)、 $\alpha$ 、 $\beta$  刺激薬 (例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドカルパミン、ドブタミン、デノパミンなど)、ホスホジエステラーゼ阻害薬 (例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルブリノンなど)、カルシウムチャンネル感受性増強薬 (例、ピモベンタンなど)、硝酸薬 (例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなど)、ACE阻害薬 (例えば前述のACE阻害薬など)、利尿薬 (例えば前述の利尿薬など)、カルペリチド、ユビデカレノン、ベスナリノン、アミノフィリンなど。

#### (5) 不整脈治療薬

ナトリウムチャンネル遮断薬 (例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトインなど)、 $\beta$  遮断薬 (例、プロプラノロール、アルブレンロール、プフェトロール、オクスプレノロール、アテノール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、アロチロールなど)、カリウムチャンネル遮断薬 (例、アミオダロンなど)、カルシウムチャンネル遮断薬 (例、ベラパミル、ジルチアゼムなど) など。

#### (6) 抗凝血薬および抗血小板薬

クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、アルガトロバン、ガベキサート、オザクレルナトリウム、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、ペントキシフィリン、チソキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

#### (7) 糖尿病治療薬

スルホニル尿素剤 (例、トルブタミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなど)、ビッグアナイド剤 (例、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 (例、ボグリボース、アカルボースなど)、インスリン抵抗性改善薬 (例、ピオグリタゾン、トログリタゾンなど)、インスリン、グルカゴン、糖尿病性合併症治療薬 (例、エパルレスタットなど) など。

#### (8) HDL増加薬

スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、LPL活性化薬など。

(9) 不安定プラーク安定化薬

MMP阻害薬、キマーゼ阻害薬など。

(10) 血管拡張薬

- 5      オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、パメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。

(11) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミンなど。

(12) 昇圧薬

- 10      ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど。

(13) 抗菌薬

①サルファ剤

- 15      スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

②キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

20      ③抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

25      ④抗抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

⑤抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ビタラビン、ガンシクロビルなど。

⑥抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルジタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

⑦抗スピロヘータ薬

⑧抗生物質

5 塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフトジジウム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、  
10 セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics) , 38, 877-885 (1985)〕など。

20 (14) 抗真菌薬

- ①ポリエン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)
- ②グリセオフルビン、ピロールニトリンなど
- ③シトシン代謝拮抗薬 (例、フルシトシン)
- ④イミダゾール誘導体 (例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、  
25 ビホナゾール、クロコナゾール)
- ⑤トリアゾール誘導体 (例、フルコナゾール、イトラコナゾール、アゾール系化合物〔2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル-

3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン)

⑥チオカルバミン酸誘導体 (例、トリナフトール)

⑦エキノカンジン系誘導体 (例、カスポファンギン、FK-463、V-エキノカンシン) など。

5 (15) 非ステロイド性抗炎症薬

アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルル  
10 ビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコボラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、  
15 ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩など。

(16) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキセストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセ  
20 トニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど。

(17) 免疫調節薬

シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、イ  
25 ンターロイキン、インターフェロンなど。

(18) 抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど。

(19) 抗潰瘍薬

メタクロプロミド、塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、  
ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキ  
セサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、  
セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグラン  
ジンなど。

(20) 鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデ  
イン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩  
酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロ  
ペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレプタ  
リン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン、  
塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペン  
トキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩  
酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシ  
ステイン、カルボシステインなど。

(21) 鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、  
アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラ  
ールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、  
トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル、トリ  
クロホスナトリウムなど。

(22) 麻酔薬

(22-1) 局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカ  
イン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ  
安息香酸エチル、オキセサゼイン) など。

(22-2) 全身麻酔薬

①吸入麻酔薬(例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフル  
ラン)、

②静脈麻酔薬（例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール）など。

（23）抗不安薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、  
5 オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エチゾラム、  
フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

（24）抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリ  
ダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸ブ  
10 ロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリ  
ドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、ス  
ルピリド、ゾテピンなど。

（25）筋弛緩薬

ブリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミ  
15 ン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾ  
キサゾン、エペリゾン、チザニジンなど。

（26）抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、ト  
リペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、  
20 パルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

（27）抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミト  
リプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マ  
プロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

25 （28）麻薬拮抗薬

レバロルフアン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など。

（29）抗腫瘍薬

6-O-（N-クロロアセチルカルバモイル）フマギロール、ブレオマイシン、  
メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、

アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウ  
ラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシパニール、レンチナ  
ン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキシソ  
5 ビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸  
ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミ  
ド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチ  
ン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビ  
ン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストス  
テロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸エユ  
10 ープリン、酢酸ブセレリンなど。

### (30) 抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、  
クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナト  
リウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケト  
15 チフェン、テルフェナジン、メキタジン、アセラスチン、エピナスチン、塩酸オ  
ザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダストなど。

### (31) 脂溶性ビタミン薬

- ①ビタミンA類：ビタミンA<sub>1</sub>、ビタミンA<sub>2</sub>およびパルミチン酸レチノール  
②ビタミンD類：ビタミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>およびD<sub>5</sub>  
20 ③ビタミンE類： $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロー  
ル、 $\delta$ -トコフェロール、ニコチン酸dl- $\alpha$ -トコフェロール  
④ビタミンK類：ビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>およびK<sub>4</sub>  
⑤葉酸（ビタミンM）など。

### (32) ビタミン誘導体

25 ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、  
2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェ  
ロールなどのビタミンD<sub>3</sub>誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール  
等のビタミンD<sub>2</sub>誘導体など。

### (33) 抗喘息薬

塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブ  
タリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、  
臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オ  
キシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモ  
5 グリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラ  
スト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチ  
ン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、  
プレドニゾン、ヒドロコルチアオン、プロピオン酸ベクロペタゾンなど。

(34) 頻尿・尿失禁治療薬

10 塩酸フラボキサートなど。

(35) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウムなど。

(36) アレルギー性鼻炎治療薬

15 クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマ  
ジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メ  
キタジンなど。

(37) 痴呆治療薬

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ドネペジル、タクリン、リバス  
チグミン、ガランタミンなど）など

20 (38) その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセログリン、プロス  
タグランジン類など。

本発明の化合物と併用薬とを併用すると、例えば、次のような効果を有する。

25 (1) 本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグや併用薬物を単独  
投与する場合の投与量または副作用を軽減することができる。

(2) 急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経  
皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄、ステント留置後の再狭窄、高コレス  
テロール血症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、



脳梗塞・脳卒中等の脳血管障害、アルツハイマー病または血栓形成などの疾患に対して、相乗的な治療効果が得られる。

(3) 急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後の再狭窄、ステント留置後の再狭窄、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、  
5 脳梗塞・脳卒中等の脳血管障害、アルツハイマー病または血栓形成などの疾患に伴い発症する種々の疾患に対して、広く治療効果を発揮する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬の投与時期は限定されず、本発明の化合物またはその医薬組成物と併用薬またはその医薬組成物と  
10 を、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬とが組み合わせられていけばよい。このような投与形態としては、例えば、  
15 (1) 本発明の化合物と併用薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、  
(2) 本発明の化合物と併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、  
20 (5) 本発明の化合物と併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与 (例えば、本発明の化合物またはその医薬組成物；併用薬またはその医薬組成物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与) などが挙げられる。

25 本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または (および) 上記併用薬を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的 (例、局所、直腸、静脈投与等) に安全に投与することがで

きる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等があげられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリ

ウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

5 緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

10 抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

15 例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

20 本発明の併用剤における併用薬の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

25 また、本発明の化合物および併用薬をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法によ

り製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬は、分散剤（例、ツイーン（Tween） 8 0（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシ  
5 プロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート 8 0、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、  
10 pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの  
15 植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシ  
20 メチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6 0 0 0 など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例  
25 えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 8 0、プルロニック F 6 8、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル

酸・アクリル酸共重合)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など〕、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤(例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤)などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬の舌下錠、パッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製、〔4〕本発明の化合物または併用薬の固体分散体およびその調製について具体的に示す。

#### 〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

- 5       注射剤中の本発明の化合物または併用薬の濃度は0.5～50 w/v%、好ましくは3～20 w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50 w/v%、好ましくは3～20 w/v%が好ましい。

- また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。
- 10
- 15

注射剤はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

- 20       注射剤は本発明の化合物または併用薬と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

- 注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。
- 25

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

## 〔２〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、１日１回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-PO、RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグツドリッチ社製）、ハイビス

ワコー 103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

5 該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

10 徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%（w/w）、好ましくは約35ないし約80%（w/w）、さらに好ましくは約40ないし75%（w/w）、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30%（w/w）、好ましくは約3ないし約15%（w/w）である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50%（w/w）以下、好ましくは約5～約40%（w/w）、さらに好ましくは約5～約35%（w/w）である。  
15 ここで上記%（w/w）は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

25 核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。



核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w) である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール (例、メタノール、エタノールなど) 等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100  $\mu\text{m}$ ないし約1,500  $\mu\text{m}$ であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定

化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

- 5        防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

## II. 核の被膜剤による被覆

- 10       前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及び pH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

- 15       被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w) である。

- 20       被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。
- 25       このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、

クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

10

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）

製、アクジゾル)、クロスポビドン (例えば、BASF社製、コリドンCL)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (信越化学 (株) )、カルボキシメチルスターチ (松谷化学 (株) )、カルボキシメチルスターチナトリウム (木村産業製、エキスプロタブ)、部分 $\alpha$ 化デンプン (旭化成 (株) 製、PCS) などが用いられ、  
5 例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。  
これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30w/w%、好ましくは約  
10 0.5～約15w/w%である。

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。  
このような添加剤としては、例えば結合剤 (例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロ  
15 ピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど)、滑沢剤 (例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸 (例えば、アエロジル (日本アエロジル) )、界面活性剤 (例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面  
20 活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など)、着色剤 (例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、  
リボフラビン類)、必要ならば、矯味剤 (例えば、甘味剤、香料など)、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、  
25 クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、

一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーティカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせ投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

### 〔3〕舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バッカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムな

5        どの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロース  
など）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、ア  
カシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セル  
ロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキ  
シメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチ  
ルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、  
ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニ  
ルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げら  
れ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼ  
ラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレング  
リコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。  
安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナ  
トリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、  
クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

15

      舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬と賦形  
剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、  
所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化  
剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に  
若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッ  
カル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程  
の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成  
形後、乾燥させて製造してもよい。

20

      粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬およ  
び上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒ  
ドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、  
得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸  
化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィ  
ルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコール

25

などのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、  
5 次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬と、本発明の化合物または併用薬とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網  
10 状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。  
15

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ (psyllium) 種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；  
20 デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。  
25

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形成の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤

に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

5

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラールド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD  
10 &C染料が挙げられる。適当な香料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、テューリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食  
15 味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物または併用薬を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分  
20 ～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の化合物または併用薬の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、パッカールなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

25 上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ま



しくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

#### 〔4〕本発明の化合物または併用薬の固体分散体およびその調製

本発明の化合物〔以下、リピド・リッチ・ブランク退縮物質と称することもある〕または併用薬が水難溶性ないし不溶性である場合は、固体分散体（例、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質および親水性重合体を含む固体分散体など）として製剤化してもよい。

ここで、「固体分散体」とは、例えば、熔融法、溶媒法または熔融-溶媒法等により調整され得る、固体状態で不活性な担体（例、親水性重合体など）またはそのマトリックス中に1種または2種以上の活性成分（好ましくは、非晶形の活性成分）が分散したもの（J. Pharm. Sci., Vol. 60, 1281-1302, 1971）をいう。

また、固体分散体の平均粒径は、特に限定されないが、通常、下限は約0.05  $\mu\text{m}$ 以上、好ましくは約0.1  $\mu\text{m}$ 以上、より好ましくは約1  $\mu\text{m}$ 以上、さらに好ましくは3  $\mu\text{m}$ よりも大きいサイズであり、上限は約30 mm以下、好ましくは約100  $\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは約50  $\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは約10  $\mu\text{m}$ 以下である。

該固体分散体に使用される親水性重合体としては、例えば、水溶性重合体、腸溶性重合体、胃溶性重合体などが用いられ、なかでも腸溶性重合体が好ましく用いられる。

水溶性重合体としては、例えば、①ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロース；メチルセルロース、エチルセルロース等のアルキルセルロースなどのセルロース誘導体；②ポリビニルドン等のポリアルケニルピロリドン；③ポリエチレングリコール等のポリアルキレングリコールなどが用いられる。

腸溶性重合体としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のヒドロキシアルキルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート等のヒドロキシアルキルセルロースアセテートサクシネート；カルボキシメチルエチルセルロース等のカルボキシアルキルセルロース；酢酸フタル酸セルロース；メタアクリル酸コポリマーL-100-55等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸の共重合体；メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーS等のメタアクリル酸メチルおよびメタアクリル酸の共重合体などが用いられる。

胃溶性重合体としては、例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどが用いられる。

その他、メタアクリル酸コポリマーRL、メタアクリル酸コポリマーRS等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸メチルの少量の4級アンモニウムグループを含む共重合体、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン、ゼラチン、キトサンといった水難溶性ないし不溶性リポド・リッチ・プラーク収縮物質を分散させる親水性重合体を用いられる。これらの親水性重合体は、2種類以上混合して使用しても良い。

上記した中でも、親水性重合体としては、ヒドロキシアルキルセルロース、アルキルセルロース、ポリアルケニルピロリドン、ポリアルキレングリコール、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシメチルセルロースなどが好ましく、特にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマーLなどが好適である。

上記固体分散体は、一般的に医薬品製剤の分野で使用される添加剤を含んでもよい。

添加剤としては、製剤素材として慣用されている各種有機、無機担体物質などの薬学的に許容される担体を用いられ、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、シュクロース、有孔デンプン、マンニトール、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライトRE）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商品名：ノイシリン）、軽質無水ケイ酸（商品名：サイリシア）、白糖・デンプン球状顆粒（品名：ノンパレル）、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロース（商品名：アビセルRC）、ヒドロキシプロピルスターチなどが用いられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、メチルセルロース（商品名：メトロースSM）、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、でんぷんグリコール酸ナトリウム、部分アルファー化デンプンなどが用いられる。

滑沢剤としては、例えば、タルク、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、酸化マグネシウムなどが用いられる。

界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（商品名：プルロニック）、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、セタノールなどが用いられる。

防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが用いられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが用いられる。

これらの添加剤は、単独で、または2種以上を混合して使用してもよい。

上記固体分散体は、自体公知の方法を用いて製造できるが、具体的には、例えばスプレードライ法、ロータリーエバポレーション法などの溶媒法；例えば二軸エクストルーダー法などの熔融法；混合粉碎法；超音波成形機などを用いる超音波法などにより製造することができる。

より具体的には、上記固体分散体は、下記の溶媒法により製造することができる。

- (1) リピド・リッチ・ブランク退縮物質を適当な有機溶媒に溶解し、
- (2) この溶液に親水性重合体を加え、懸濁液を調製し、
- 10 (3) 必要に応じて、この懸濁液または溶液に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を懸濁し、次いで、
- (4) この均質な懸濁液から常法、例えばスプレードライ法、ロータリーエバポレーション法などにより、減圧下または常圧下で有機溶媒を溜去する。

また、より一層均質な固体分散体を所望する場合には、均質な懸濁液を上記工程 (2) で調製し、次いで逐次下記工程に付す。

- (5) 上記工程 (2) で調製した懸濁液を適当な有機溶媒に溶解し、
- (6) 必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を懸濁し、次いで、
- (7) 有機溶媒を常法、例えばスプレードライ法、ロータリーエバポレーション法などにより、により減圧下または常圧下で溜去する。

上記工程 (1) で使用する有機溶媒としては、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質および親水性重合体を溶解しうるものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、モノメトキシエタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル等のアルコール；ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソブチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコール等のエーテル類；*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、*n*-ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；アセトニトリル等の

- ニトリル類；酢酸、プロピオン酸等の有機酸類；酢酸エチル等のエステル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；もしくはこれらの適当な比率の混合液などが用いられる。
- 5 それらの中でも、ケトン類、アルコール類などの低沸点の溶剤が好ましく、なかでもアセトン、エタノールなどが好ましい。

処理温度、処理時間などの操作条件は、使用される原料化合物、有機溶媒などによって異なるが、処理温度は通常200℃以下である。

- 10 溶融法では、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質を融点以上に加温して溶融した後、親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤をこれに溶解し、急冷することによって製造することができる。例えば、二軸エクストルーダー法では、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質と親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を物理混合したものを、高圧下
- 15 で加温することにより水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質を融点以下の温度で溶融させた後、急冷することによって製造することができる。

- 20 混合粉碎法では、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質と親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を物理混合したものを混合粉碎することによって製造することができる。

- 超音波法では、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質と親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を物理混合したものを臼に充填し予成形した後、超音波、例えば超音波成形機を用いて、超音波を照射することにより製造することができる。
- 25

親水性重合体の量は特に限定されず、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質を分散しうる量であればいかなる量でもよい。例えば、親水性重合体と水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質との好適な

重量比は、0.01 : 1 から 100 : 1 の範囲であればよく、好ましくは0.02 : 1 から 50 : 1、より好ましくは0.1 : 2 から 20 : 1 であり、さらに好ましくは0.3 : 1 ないし 10 : 1、より好ましくは1 : 1 ないし 10 : 1 であり、特に3 ~ 5 (特に4) : 1 が好適である。

5        添加剤の量は特に限定されないが、添加剤を使用する場合、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、界面活性剤などの添加剤と水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブ  
ラーク退縮物質との好適な重量比は通常0.1 : 1 から 20 : 1 の範囲であれば  
よく、好ましくは0.3 : 1 ないし 10 : 1、さらに好ましくは1 : 1 ないし 3 :  
1 である。

10        上記工程 (5) で使用する有機溶媒は特に限定されず、例えばクロロホルム、  
ジクロロメタンなどのような上記工程 (2) の懸濁液を溶解しうる溶媒であれば  
いかなる溶媒でもよい。

      上記固体分散体は、それ自体経口投与用医薬製剤として使用することができ、  
15        また常法により細粒剤、微細顆粒、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの医薬  
製剤とすることもできる。

      上記固体分散体を含有する医薬製剤は、所望によっては、上記した添加剤、具  
体的には、着色剤、甘味剤、芳香剤、例えばシュクロース、乳糖、デンプン、結  
晶性セルロース、合成ケイ酸アンモニウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク  
20        なその希釈剤や滑沢剤を経口投与用医薬製剤に混合してもよい。また、製剤表面  
をコーティングすることにより徐放性製剤とすることもできる。

      通常、リピド・リッチ・ブラーク退縮物質は水難溶性ないし不溶性であるため、  
経口投与した場合、投与量のうち実際に血中へ吸収される割合が小さいために、  
バイオアベイラビリティが低いという欠点を有している。

25        しかし、上記固体分散体を上記の種々の投与形態に任意に変化させて製造した  
種々の製剤は、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブラーク退縮物質それ  
自体の結晶と比して、溶解度、経口吸収性または (および) 血液中への吸収性が  
著しく改良される。

      このように、上記固体分散体は、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブ

ラーク退縮物質の可溶化が達成され、これにより水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質のバイオアベイラビリティが飛躍的に改良されている。

- 5       上記固体分散体における水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質の含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0.1～99% (w/w) である。

      上記固体分散体における親水性重合体の含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常1～99.9% (w/w) である。

- 10       上記固体分散体における添加物の含有量は、剤型、投与方法などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0～99% (w/w) である。

      本発明の医薬製剤における上記固体分散体の含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0.1～100% (w/w) である。

- 15       本発明の医薬製剤における添加物の含有量は、剤型、投与方法などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0～99.9% (w/w) である。

- 本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、高脂血症の患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、本発明の化合物として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

- 25       併用薬は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好ましくは約0.

0.1～500 mg、さらに好ましくは、約0.1～100 mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬を先に投与する場合、併用薬を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬約0.001～200 mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約0.005～100 mg/kgを1日量として経口投与する。

以下に実施例、製剤例、実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200 (200 MHz) 型スペクトルメーターで測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容量混合費である。％は、特に断らない限り重量％を意味する。またシリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温（常温）とは約20℃から約30℃の温度を表す。

なお実施例中の各記号は次の意味を表す。

AcOEt : 酢酸エチル, Me : メチル, Et : エチル, THF : テトラヒドロフラン, IPE : イソプロピルエーテル, Et<sub>2</sub>O : ジエチルエーテル, decomp. : 分解, s : シングレット, d : ダブルレット, t : トリプレット, q : クアルテット, dd : ダブルダブルレット, dt : ダブルトリプレット, m : マルチプレット,

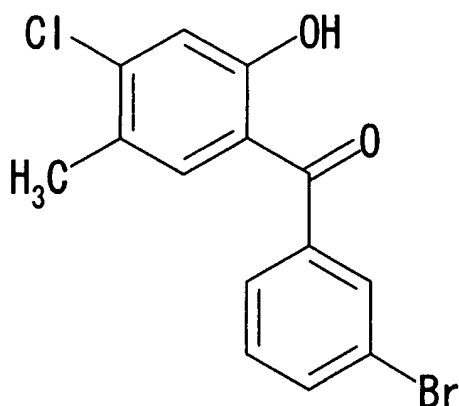


br : 幅広い, J : カップリング定数, Py : ピリジル, DBU : ジアザビスク  
 ロウンデセン, DMF : ジメチルホルムアミド, DPPA : ジフェニルホスホリ  
 ルアジド, NBS : N-ブロモスクシンイミド, AIBN : アゾビスイソブチロ  
 ニトリル, hex : ヘキサン, Ac : アセチル, Ph : フェニル, Ts : トシル,  
 5 mCPBA : メタクロロ過安息香酸, <sup>t</sup>Bu : tert-ブチル

### 参考例 1

(2E)-3-[5-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ア  
 ミノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-  
 10 プロペン酸エチルの合成

(a) (3-ブロモフェニル) (4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル) メタノンの  
 合成

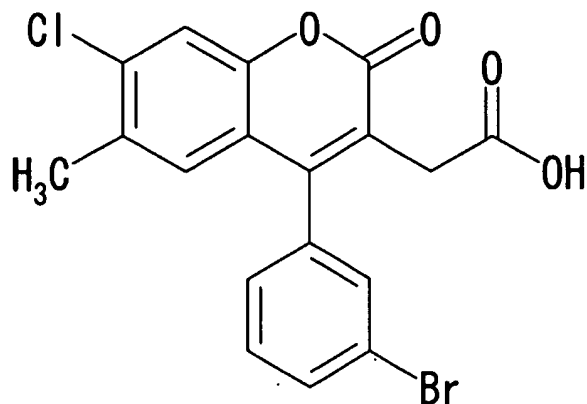


3-クロロ-4-メチルアニソール (97 g) のクロロベンゼン (300 ml) 溶液に氷冷  
 15 下塩化アルミニウム (102 g) を加え、さらに3-ブロモベンゾイルクロリド (136  
 g) を1時間かけて滴下した。滴下終了後、室温で30分攪拌し、さらに120℃  
 で30分間加熱した。反応液を氷冷し、酢酸エチル (600 ml) メタノール (100  
 ml) 4N塩酸 (400 ml) を順に加え、室温で30分間攪拌した。有機層を1N塩酸、  
 飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。  
 20 残渣を酢酸エチルーヘキサンより再結晶して精製し、表題化合物 (186 g、収率  
 89%) を得た。

融点 : 115-117℃.

(b) [4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]

酢酸の合成

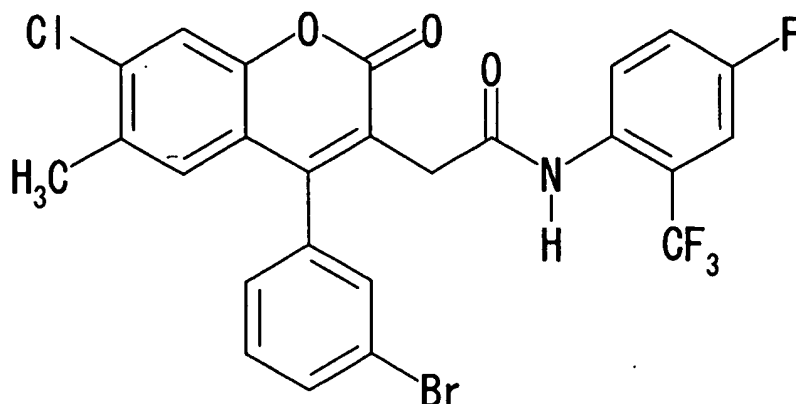


(3-ブロモフェニル) (4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル) メタノン (186 g) のアセトニトリル (400 ml) 懸濁液に DBU (230 ml) を加えたのち、40℃に  
 5 加温しながらエチルコハク酸クロリド (157 g) のアセトニトリル (250 ml) 溶液  
 を1時間かけて滴下し30分間攪拌した。反応液に水 (450 ml) を加え、氷冷下  
 で30分間攪拌した。生じた結晶を濾取し、エタノールにて洗浄した。得られた  
 [4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]酢酸  
 10 エチルの粗結晶 (182 g) を酢酸 (1600 ml) および濃塩酸 (600 ml) に溶解し、  
 1時間還流加熱した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を水洗、乾燥 (五酸  
 化二リン) 後、酢酸エチルより再結晶して精製し、表題化合物 (166 g、収率71%)  
 を得た。

融点: 270℃ (decomp.).

15 (c) 2-[4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成

89

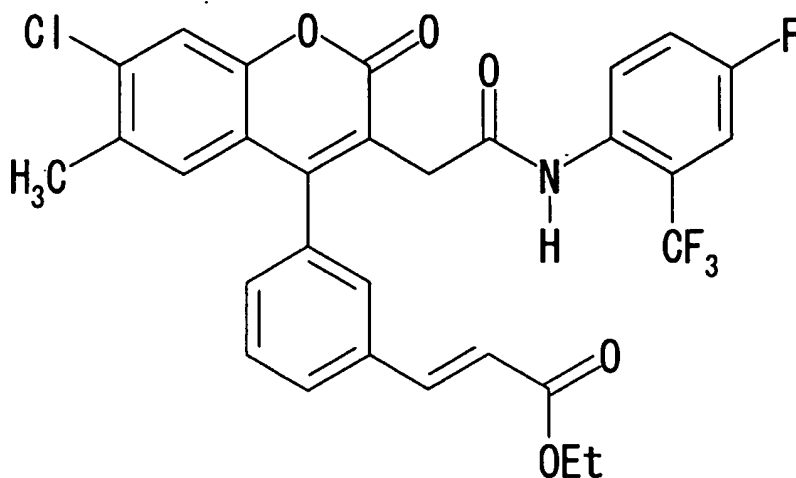


[4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]酢  
 酸 (42 g) のTHF (400 ml) 溶液に、ジメチルホルムアミド (5滴) およびオキサ  
 リルクロリド (11 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃  
 縮して得られた残渣をTHF (400 ml) に溶解し、4-フルオロ-2-(トリフルオロメ  
 チル)アニリン (14.7 ml) および水素化ナトリウム (100 mg) を加えて室温で1  
 夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を1N塩酸、飽和  
 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾  
 燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-THFより再結晶して精製し、表題化合  
 物 (60 g、収率77%) を得た。

融点：222-223°C.

(d) (2E)-3-[5-[7-クロロ-3-[2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニ  
 ル]アミノ]-2-オキソエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニ  
 ル]-2-プロペン酸エチルの合成

90

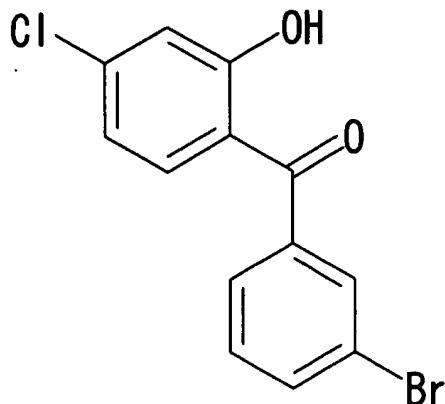


2-[4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (30 g) のDMF (300 ml) 溶液に窒素雰囲気下、アクリル酸エチル (5.8 ml)、トリエチルアミン (7.9 ml)、酢酸パラジウム(II) (0.6 g) およびトリフェニルホスフィン (1.3 g) を加え、100℃で5時間加熱した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル= 3:1) にて精製し、さらに酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (16.7 g、収率55%) として得た。

融点: 193-196℃.

## 参考例 2

(3-ブロモフェニル)(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)メタノンの合成



表題化合物は、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron. Lett.)、42巻、4841  
頁 (2001年) に記載の方法に準じて製造した。

5 氷冷下、4-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (13.8 g)、N,O-ジメチルヒドロキシ  
ルアミン塩酸塩 (15.6 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (24.5 g)、およ  
びトリエチルアミン (22.3 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) およびジ  
クロロメタン (300 ml) 混合懸濁液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)  
カルボジイミド塩酸塩 (30.7 g) を少量ずつ添加した後、室温で6時間攪拌した。  
10 反応終了後反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣に水を注ぎ、有機物を酢酸エ  
チルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾  
燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して、4-クロロ-2-ヒドロキシ-N-メト  
キシ-N-メチルベンズアミド (14.2 g、収率82%) を得た。

15 乾燥窒素気流下、0℃でブチルマグネシウムクロリド (2Mテトラヒドロフラン溶  
液、5 ml) にブチルリチウム (1.6Mヘキサン溶液、12.5 ml) を滴下し30分間攪拌  
した。これに1,3-ジブロモベンゼン (5.90 g) のトルエン (15 ml) 溶液を滴下し  
た。滴下終了後、反応液をさらに1.5時間攪拌した。その懸濁液を氷冷下、上述の  
4-クロロ-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (1.73 g) のトルエン  
(15 ml) 溶液中に徐々に加え、さらに1時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶  
20 液に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、  
減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ヘキサン:酢酸エチル=19:1) で精製し、得られた結晶をメタノールから再結晶

することにより、表題化合物 (1.79 g、収率71%) を得た。

融点 : 105°C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 6.89 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2Hz), 7.40 (1H, t, J=8.0Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.0, 1.4, 1.0Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8.0, 1.8, 1.0Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 1.4Hz), 12.00 (1H, s).

IR (KBr) : 3067, 1626, 1329, 1235, 1215 cm<sup>-1</sup>.

元素分析 : C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrClO<sub>2</sub> として

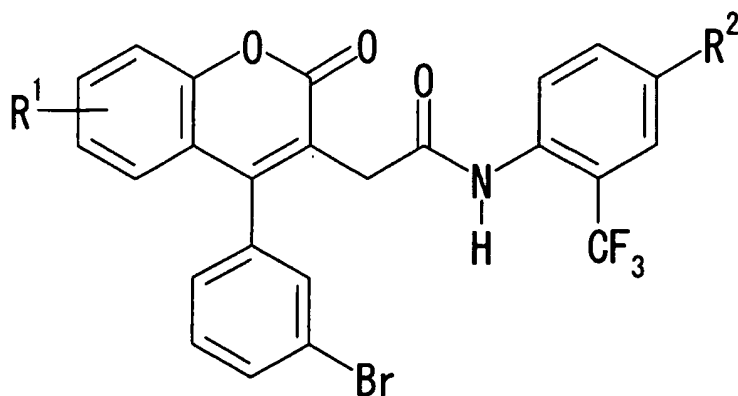
計算値 (%) : C: 50.12, H: 2.59.

実測値 (%) : C: 50.07, H: 2.53.

#### 参考例 3 ~ 6

参考例 1 (c)と同様にして〔表 1〕の化合物 (参考例 3 : 2-[4-(3-プロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、参考例 4 : 2-[4-(3-プロモフェニル)-6-クロロ-7-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、参考例 5 : 2-[4-(3-プロモフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、参考例 6 : 2-[4-(3-プロモフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド) を得た。

〔表 1〕

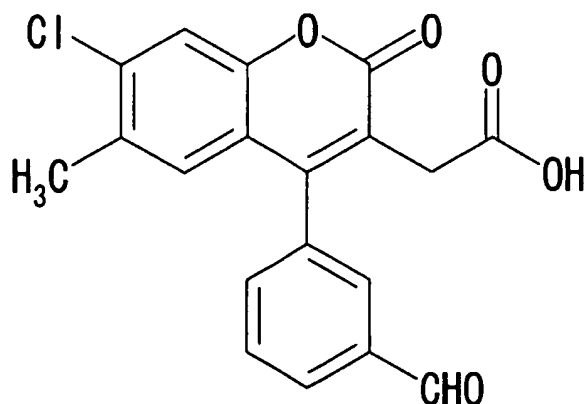


参考例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
3	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	H	84	197 - 199 (AcOEt-THF)
4	6-Cl, 7-CH <sub>3</sub>	F	78	205 - 207 (AcOEt-THF)
5	7-Cl, 6-F	F	53	196 - 198 (AcOEt-THF)
6	7-Cl	F	92	169 - 172 (AcOEt)

## 参考例 7

2-[7-クロロ-4-(3-ホルミルフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成

(a) [7-クロロ-4-(3-ホルミルフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]酢酸の合成

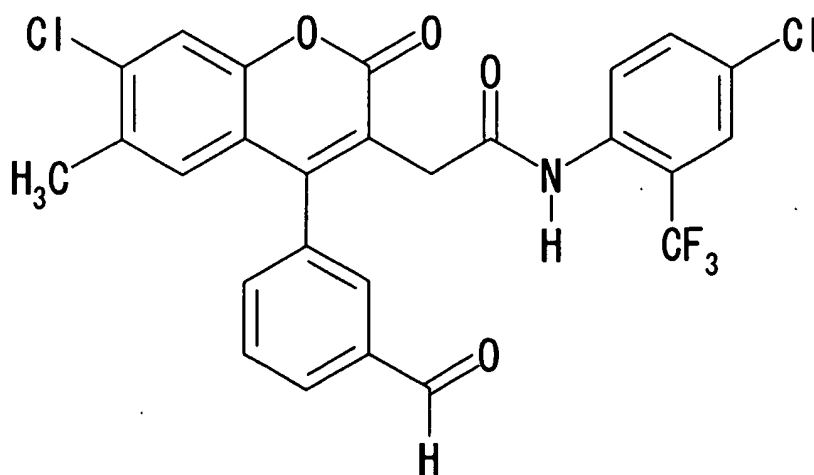


2-(3-ブロモフェニル)-1,3-ジオキソラン (26.0 g) のTHF (200 ml) 溶液に窒素雰囲気下、-78℃でブチルリチウム (1.6Mヘキサン溶液、85 ml) を滴下し、-78℃で1時間攪拌した後、4-クロロ-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N,5-ジメチルベンズアミド (10.0 g) のTHF (100 ml) 溶液を滴下し、-78℃で2時間攪拌した。

反応液に2N塩酸(200 ml)を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を減圧下濃縮して得られた残渣をTHF(100 ml)に溶解し、2N塩酸(150 ml)を加えて室温にて一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水洗、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。油状物として得られた3-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルベンゾイル)ベンズアルデヒド(10 g)にアセトニトリル(40 ml)およびDBU(15 ml)を加え、40℃に加温しながらエチルコハク酸クロリド(10.2 g)のアセトニトリル(20 ml)溶液を1時間かけて滴下し、30分間攪拌した。反応液に水(40 ml)を加え、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を1N塩酸および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1)にて精製した。得られた[7-クロロ-4-(3-ホルミルフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチルの粗結晶(2.8 g)を酢酸(150 ml)および濃塩酸(75 ml)に溶解し、1時間還流加熱した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を水洗、乾燥後、酢酸エチルより再結晶して精製し、表題化合物(2.5 g、収率15%)を得た。

融点: 230-232℃.

(b) 2-[7-クロロ-4-(3-ホルミルフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



参考例 1 (c)と同様にして表題化合物(収率50%)を得た。

融点: 232-233℃.

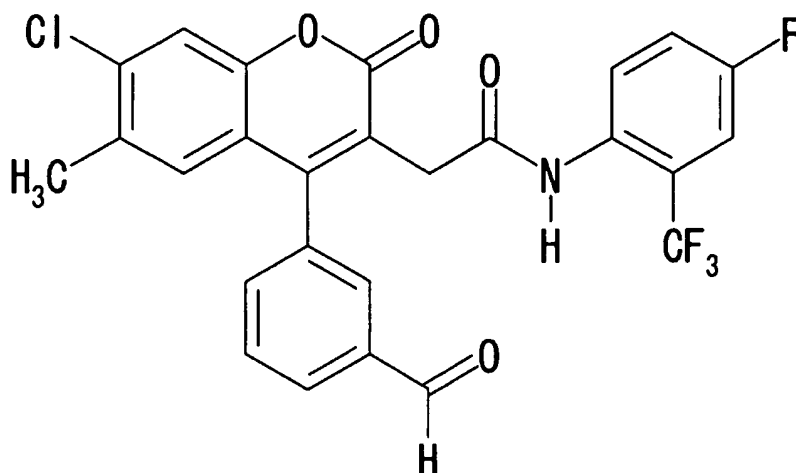


NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, s), 3.37 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.51 (1H, d, 14.0 Hz), 6.79 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.87 (1H, s), 8.07 (2H, m), 8.28 (1H, brs), 10.11 (1H, s).

- 5 元素分析 : C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> として  
 計算値 (%) : C: 58.45, H: 3.02, N: 2.62.  
 実測値 (%) : C: 58.41, H: 3.03, N: 2.39.

# 参考例 8

- 10 2-[7-クロロ-4-(3-ホルミルフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



参考例 7 と同様にして表題化合物を得た (収率68%)。

融点 : 214—215°C.

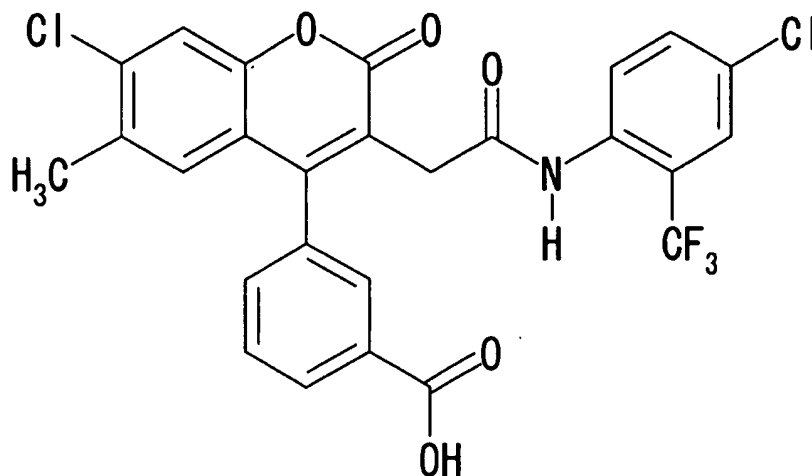
- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, s), 3.36 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.50 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.80 (1H, s), 7.31 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.68 (1H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.87 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, brs), 10.11 (1H, s).

元素分析 : C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>4</sub> · 0.3 H<sub>2</sub>O として

- 20 計算値 (%) : C: 59.68, H: 3.20, N: 2.68.  
 実測値 (%) : C: 59.45, H: 3.01, N: 2.63.

## 実施例 1

3-[7-クロロ-3-[2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]安息香酸の合成



5

2-[7-クロロ-4-(3-ホルミルフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (2.0 g) のt-ブチルアルコール (30 ml)、THF (10 ml)、水 (8 ml) の混合懸濁液に、リン酸二水素ナトリウム (450 mg)、2-メチル-2-ブテン (1.8 ml) を加えて室温で攪拌した。反応液に亜塩素酸ナトリウム (1.2 g) を徐々に加えた後、室温で1時間攪拌した。反応終了後、1N塩酸を加えて酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を酢酸より再結晶して表題化合物 (2.0 g、収率92%) を得た。

10

融点： 270-272℃.

15

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.28 (3H, s), 3.34 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.57 (1H, d, J = 14.8 Hz), 6.82 (1H, s), 7.4 - 7.7 (5H, m), 7.99 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.38 (1H, brs).

元素分析 : C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> として

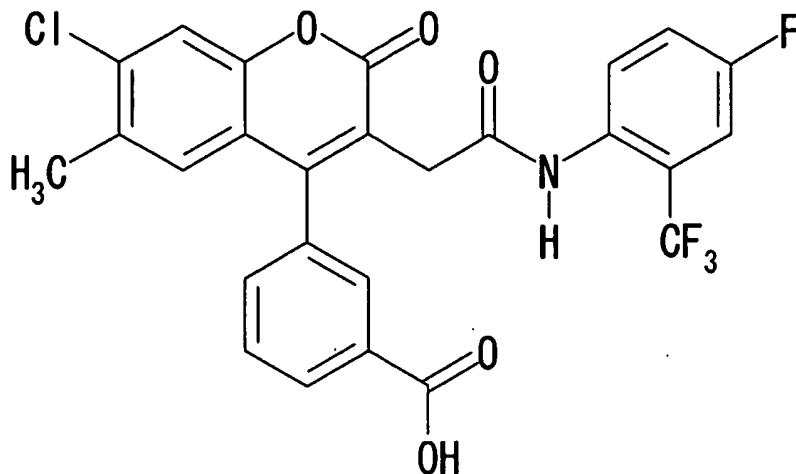
計算値 (%) : C: 56.75, H: 2.93, N: 2.55.

20

実測値 (%) : C: 56.46, H: 3.02, N: 2.58.

## 実施例 2

3-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]安息香酸の合成



5 実施例 1 と同様にして表題化合物を得た (収率86%)。

融点 : 278—280°C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.28 (3H, s), 3.35 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.59 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.82 (1H, s), 7.29 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.55 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.77 (1H, brs).

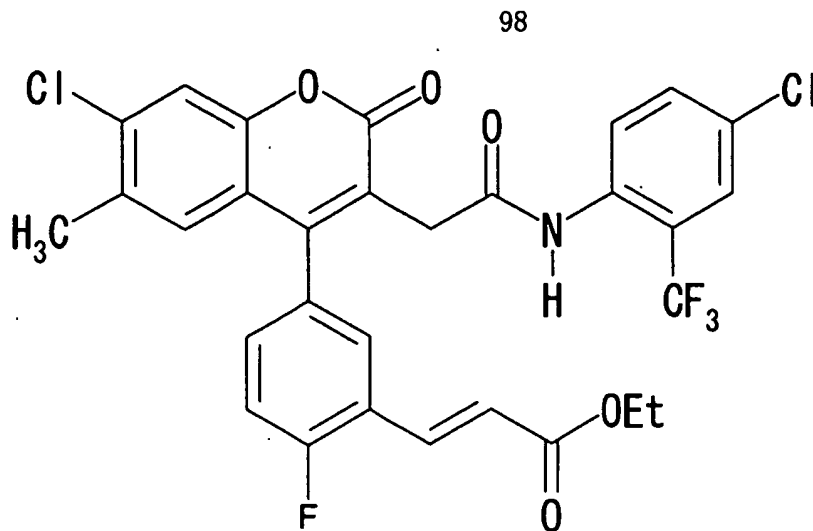
10 元素分析 : C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> として

計算値 (%) : C: 58.49, H: 3.02, N: 2.62.

実測値 (%) : C: 58.41, H: 3.25, N: 2.43.

## 実施例 3

15 (2E)-3-[5-[7-クロロ-3-[2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]-2-フルオロフェニル]-2-プロペン酸エチルの合成



参考例 1-(d)と同様にして表題化合物(収率28%)を得た。

融点: 160-162°C.

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.31 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.60 (1H, d, J = 16.4 Hz), 6.86 (1H, s), 7.3 - 7.4 (2H, m), 7.5 - 7.6 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.30 (1H, brs).

元素分析: C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>5</sub> として

10 計算値 (%): C: 57.89, H: 3.40, N: 2.25.

実測値 (%): C: 57.95, H: 3.61, N: 2.10.

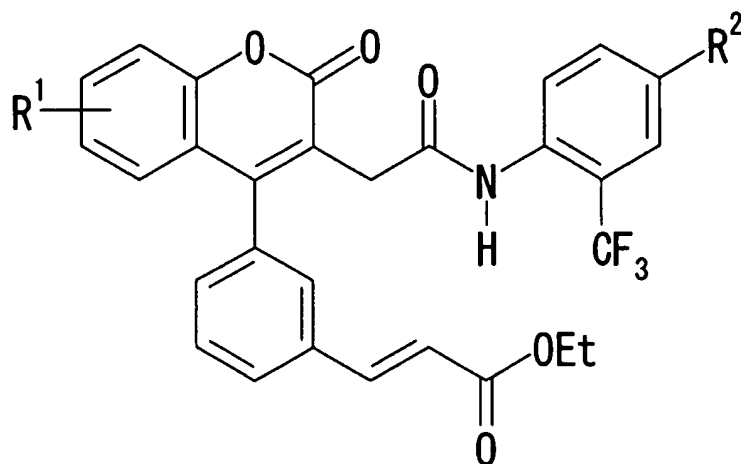
#### 実施例 4 ~ 7

実施例 1と同様にして〔表 2〕の化合物(実施例 4: (2E)-3-[3-[7-クロロ-6-メチル-3-[2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル、実施例 5:

(2E)-3-[3-[6-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-7-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル、実施例 6: (2E)-3-[3-[7-クロロ-6-フルオロ-3-[2-[[4-フル  
20 オロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル、実施例 7: (2E)-3-[3-[7-クロ

ロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル)を得た。

[表 2]



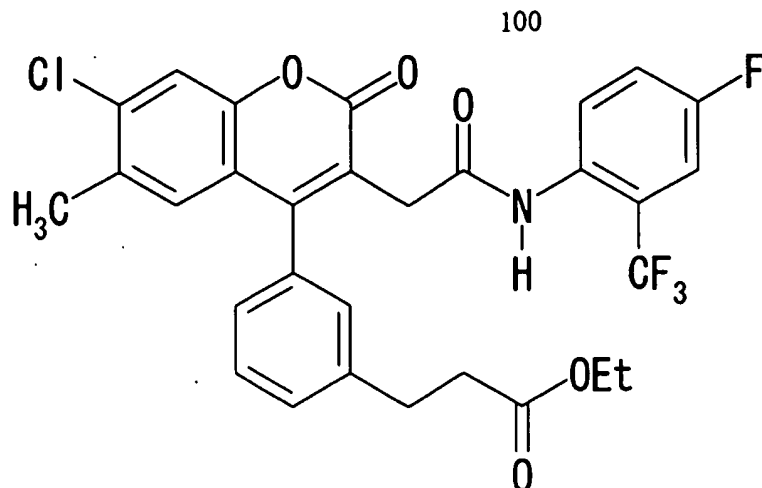
5

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
4	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	H	44	166 - 168 (AcOEt)
5	6-Cl, 7-CH <sub>3</sub>	F	35	206 - 209 (AcOEt)
6	7-Cl, 6-F	F	32	151 - 153 (AcOEt)
7	7-Cl	F	70	166 - 169 (hexane-AcOEt)

#### 実施例 8

3-[5-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸エチルの合成

10



3-[5-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル (1.0 g) のTHF (50 ml) およびエタノール (50 ml) の混合溶液  
 5 にラネーニッケル (約1 g) を加えて水素雰囲気下 1 日攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルより再結晶して表題化合物 (0.7 g、収率69%) を得た。

融点 : 121–123°C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.30 (3H, s), 2.67 (2H, t, J =  
 10 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.45 (2H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.91 (1H, s), 7.2 – 7.5 (7H, m), 7.99 (1H, m), 8.18 (1H, brs).

元素分析 : C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> として

計算値 (%) : C: 61.08, H: 4.10, N: 2.37.

実測値 (%) : C: 61.03, H: 4.16, N: 2.41.

15

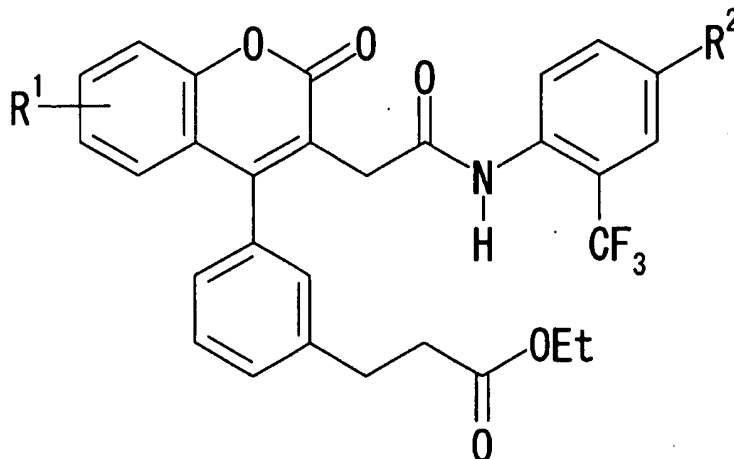
#### 実施例 9 ~ 12

実施例 8 と同様にして [表 3] の化合物 (実施例 9 : 3-[3-[7-クロロ-6-メチル-3-[2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸エチル、実施例 10 : 3-[3-[6-クロ  
 20 ロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-7-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸エチル、実施例 11 : 3-[3-[7-クロロ-6-フルオロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチ

ル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸エチル、実施例 12 : 3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸エチル)を得た。

5

〔表 3〕

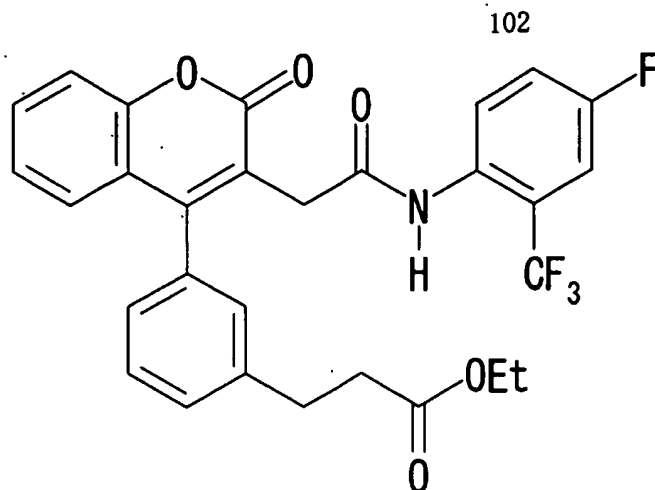


実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
9	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	H	88	115 - 117 (AcOEt)
10	6-Cl, 7-CH <sub>3</sub>	F	80	158 - 160 (AcOEt)
11	7-Cl, 6-F	F	85	142 - 144 (AcOEt)
12	7-Cl	F	56	164 - 165 (hexane-AcOEt)

## 実施例 13

10

3-[3-[3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸エチルの合成



(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロペン酸エチル (2.54 g) のエタノール (50 ml) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合溶液に10%パラジウム炭素 (50%含水晶、0.30 g) を加え、混合物を室温で水素雰囲気下4時間攪拌した。反応液を濾過して触媒を除去した後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル: クロロホルム=4:1:2~ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製して、表題化合物 (1.29 g、収率54%) を得た。

融点: 163-164°C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.62-2.72 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.46 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.52 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.18-7.28 (4H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 7.35-7.38 (1H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 8.28 (1H, s).

IR (KBr) : 3256, 1723, 1713, 1665, 1526, 1431, 1321, 1123 cm<sup>-1</sup>.

元素分析: C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>5</sub> として

計算値 (%) : C: 64.32, H: 4.28, N: 2.59.

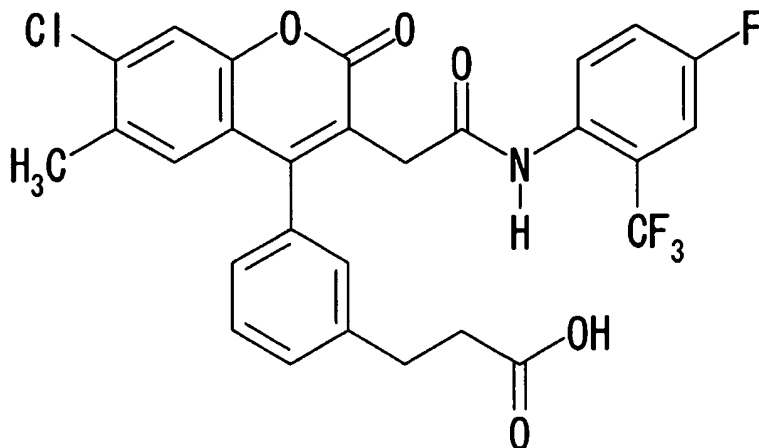
実測値 (%) : C: 64.32, H: 4.16, N: 2.30.

#### 実施例 14

3-[5-[7-クロロ-3-[2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミ



ノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピ  
オン酸の合成



3-[5-[3-[2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシ  
エチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸エチル  
(580 mg) のTHF (10 ml) およびエタノール (5 ml) の混合溶液に 1N水酸化ナト  
リウム水溶液 (5 ml) を加えて 1 晩攪拌した。反応液に 1N塩酸で中和した後、酢  
酸エチルにて抽出し、水洗、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた  
残渣を酢酸エチルより再結晶して表題化合物 (500 mg、収率91%) を得た。

融点 : 212-214°C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J =  
7.2 Hz), 3.37 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.5 Hz), 6.89 (1H,  
s), 7.1 - 7.5 (7H, m), 7.90 (1H, m), 8.46 (1H, brs).

元素分析 : C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>5</sub> として

計算値 (%) : C: 59.85, H: 3.59, N: 2.49.

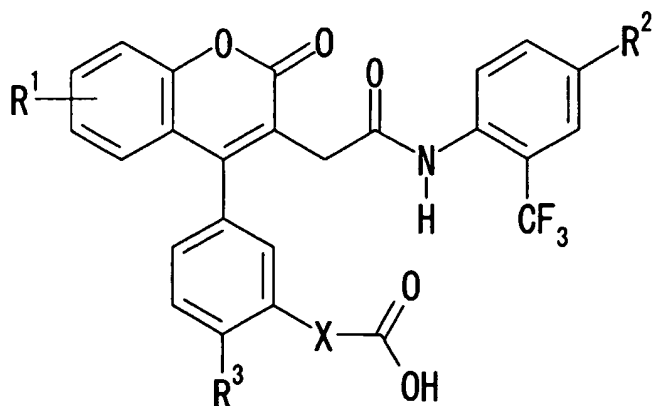
実測値 (%) : C: 59.88, H: 3.88, N: 2.52.

#### 実施例 15 ~ 24

実施例 14 と同様にして [表 4] の化合物 (実施例 15 : (2E)-3-[3-[7-クロロ  
-6-メチル-2-オキソ-3-(2-オキソ-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミ  
ノ]エチル)-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、実施例 16 :  
(2E)-3-[3-[6-クロロ-3-(2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ア

ミノ]-2-オキシエチル)-7-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-  
 プロペン酸、実施例 17 : (2E)-3-[3-[7-クロロ-6-フルオロ-3-[2-[4-フルオロ  
 -2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロ  
 メン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、実施例 18 : (2E)-3-[3-[7-クロロ  
 5 -3-[2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチ  
 ル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、実施例 19 :  
 (2E)-3-[5-[7-クロロ-3-[2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミ  
 ノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]-2-フルオロフェ  
 ニル]-2-プロペン酸、実施例 20 : 3-[3-[7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-3-(2-オ  
 キソ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]エチル)-2H-クロメン-4-イ  
 10 ル]フェニル]プロピオン酸、実施例 21 : 3-[3-[6-クロロ-3-(2-[4-フルオロ  
 -2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキシエチル)-7-メチル-2-オキ  
 ソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、実施例 22 : 3-[3-[7-クロロ-6-  
 フルオロ-3-[2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキ  
 ソエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、実施例 23 :  
 15 3-[3-[7-クロロ-3-[2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミ  
 ノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、実  
 施例 24 : 3-[3-[3-[2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミ  
 ノ]-2-オキシエチル]-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸)を  
 20 得た。

[表 4]



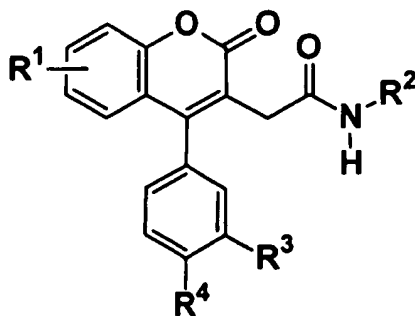
105

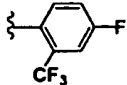
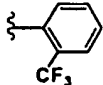
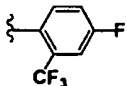
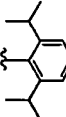
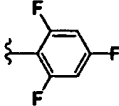
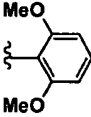

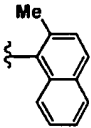
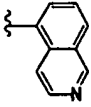
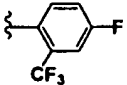
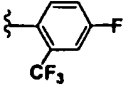
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
15	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	42	252 - 254 (AcOEt)
16	6-Cl, 7-CH <sub>3</sub>	F	H	-CH=CH-	96	272 - 274 (AcOEt)
17	7-Cl, 6-F	F	H	-CH=CH-	89	245 - 247 (AcOEt)
18	7-Cl	F	H	-CH=CH-	68	254 - 257 (AcOEt)
19	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	Cl	F	-CH=CH-	82	277 - 279 (AcOEt)
20	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	61	150 (decomp.) (AcOEt)
21	6-Cl, 7-CH <sub>3</sub>	F	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	63	240 - 242 (AcOEt)
22	7-Cl, 6-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	56	198 - 200 (AcOEt)
23	7-Cl	F	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	67	211 - 212 (AcOEt)
24	H	F	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	61	230 - 232 (AcOEt)

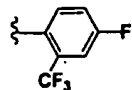
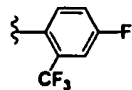
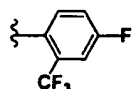
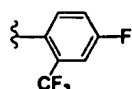
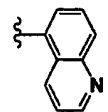
## 実施例 25～40

実施例 3 と同様にして〔表 5〕化合物を得た。

〔表 5〕

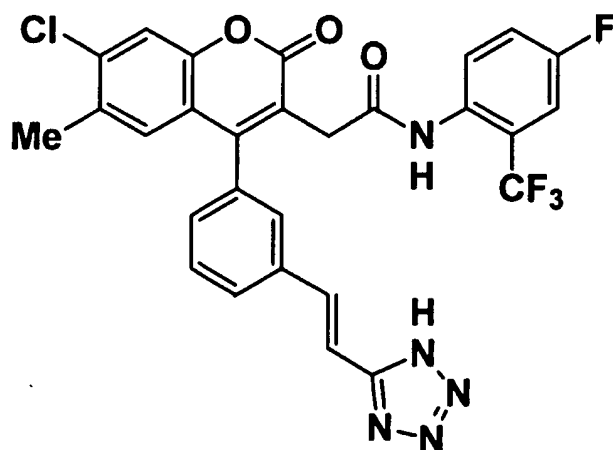


実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
25	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-CN (trans)	H	28	226-228 (hexane-AcOEt)
26	7-Cl		CH=CH-COOEt (trans)	H	74	156-158 (hexane-AcOEt)
27	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		H	CH=CH-COOEt (trans)	82	233-234 (AcOEt)
28	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	75	>300 (AcOEt)
29	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	32	199-201 (hexane-AcOEt)
30	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	69	150-152 (AcOEt)
31	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	60	177-180 (AcOEt)
32	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	58	266-267 (AcOEt-THF)
33	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	49	232-234 (decomp.) (AcOEt-THF)
34	6,7- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	44	184-185 (AcOEt)
35	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH=CH-COOEt (trans)	77	228-229 (AcOEt)

36	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	29	215-218 (AcOEt)
37	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	64	209-211 (AcOEt)
38	6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	53	158-160 (AcOEt)
39	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		C(CH <sub>3</sub> )=CH-COOEt (trans)	H	27	164-165 (hexane-AcOEt)
40	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOEt (trans)	H	65	131-133 (decomp.) (AcOEt)

## 実施例 4 1

2-(7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-{3-[(E)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)エテニル]フェニル}-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド



2-(7-クロロ-4-{3-[(E)-2-シアノエテニル]フェニル}-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (1.24 g) およびトリエチルアミン 塩酸塩 (0.95 g) をトルエン (10 ml) に

懸濁し、さらにアジ化ナトリウム (0.449 g) を加えて、窒素雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチル-メタノール混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム～1%クロロホルム/メタノール～2%～5%) にて精製し、得られた結晶を2-プロパノールから再結晶して、表題化合物 (0.832 g、収率62%) を無色結晶として得た。

融点: 216-218℃.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.26 (3H, s), 3.36 (2H, br s), 6.95 (1H, s), 7.35-7.76 (9H, m), 7.96 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 9.67 (1H, s), hidden (1H).

IR (KBr): 3119, 3044, 1688, 1321.

元素分析:  $C_{28}H_{18}N_5O_3ClF_4$  として

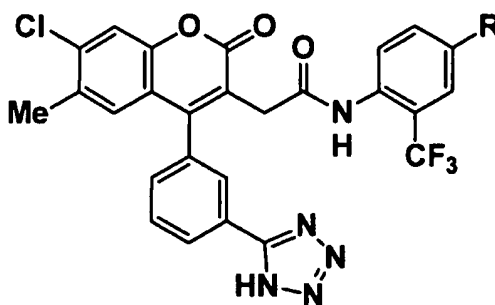
計算値 (%): C, 57.59; H, 3.11; N, 11.99.

実測値 (%): C, 57.33; H, 3.18; N, 11.92.

#### 実施例 4 2～4 4

実施例 4 1 と同様にして〔表 6〕化合物を得た。

〔表 6〕



実施例 番号	R'	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
42	Cl	29	223-225 (decomp.) (MeOH)

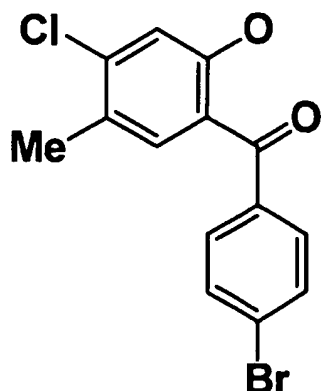
43	F	77	247-250 (decomp.) (2-propanol-AcOEt)
44	H	57	248-250 (AcOEt)

---

## 参考例 9

2-[4-(4-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

5 (a) (4-ブロモフェニル) (4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル) メタノン



参考例 1 (a) と同様にして表題化合物を得た (収率 : 90%)。

融点 : 129-130°C (メタノール)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.88 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 11.76 (1H, s).

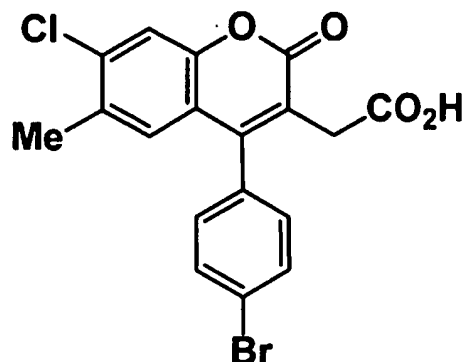
IR (KBr) : 3088, 1630, 1586, 1333, 1003.

元素分析 : C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>BrCl として

計算値 (%) : C, 51.65; H, 3.10.

実測値 (%) : C, 51.99; H, 2.95.

(b) [4-(4-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-3-イル] 酢酸



参考例 1 (b) と同様にして表題化合物を得た (収率 : 85%)。

融点 : 238-239°C (2-プロパノール)。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, s), 3.40 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), hidden (1H).

IR (KBr): 3011, 2959, 2930, 1721.

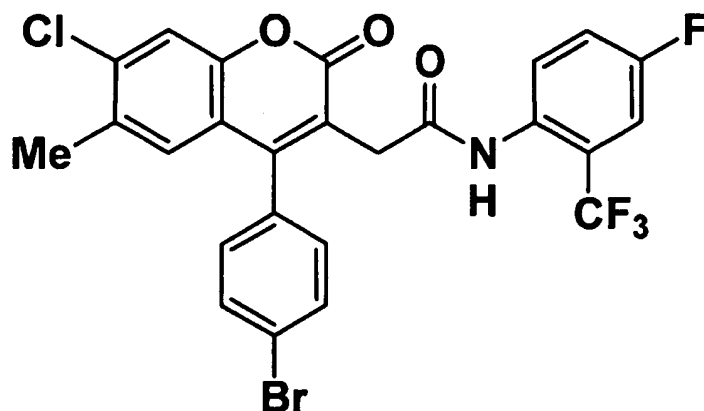
元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>BrClとして

計算値 (%): C, 53.03; H, 2.97.

実測値 (%): C, 53.23; H, 2.91.

10

(c) 2-[4-(4-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド



参考例 1 (b) と同様にして表題化合物を得た (収率 : 88%)。

15 融点 : 262-264°C (酢酸エチル-THF)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, s), 3.40 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.16 (2H, d, J



111

= 8.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.72 (2H, t, J = 8.4 Hz), hidden (1H).

IR (KBr): 3241, 1717, 1659, 1535, 1186, 1127.

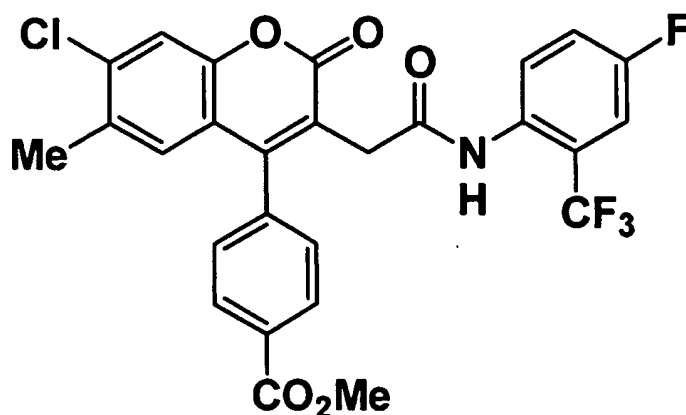
元素分析:  $C_{25}H_{15}NO_3BrClF_4$ として

計算値 (%): C, 52.80; H, 2.66; N, 2.46.

5 実測値 (%): C, 52.54; H, 2.62; N, 2.67.

#### 実施例 4 5

4-(7-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル)安息香酸メチル



10

2-[4-(4-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (1.17 g) のメタノール (10 ml) およびDMF (20 ml) 溶液に、酢酸パラジウム (89.8 mg)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (206 mg) およびトリエチルアミン (1 ml) を加えて、一酸化炭素雰囲気下 (大気圧)、80℃で2日間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去した後、水を加え、有機物をクロロホルム-メタノール混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム = 5:1:3~4:1:1) にて精製し、表題化合物 (0.559 g、収率49%) を得た。

15

20

融点: 202-204℃ (ヘキサン-酢酸エチル)。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.98 (3H, s), 6.81 (1H, s),

112

7.21-7.27 (1H, m), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.4, 3.0$  Hz), 7.43-7.46 (3H, m), 7.97 (1H, dd,  $J = 9.0, 4.8$  Hz), 8.17 (1H, s), 8.24 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz).

IR (KBr): 3258, 1719.

元素分析:  $C_{27}H_{18}NO_5ClF_4$ として

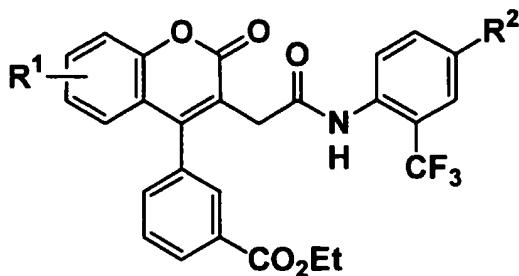
5 計算値 (%): C, 59.19; H, 3.31; N, 2.56.

実測値 (%): C, 59.09; H, 3.40; N, 2.60.

実施例 46 から 48

実施例 45 と同様にして〔表 7〕化合物を得た。

10 〔表 7〕

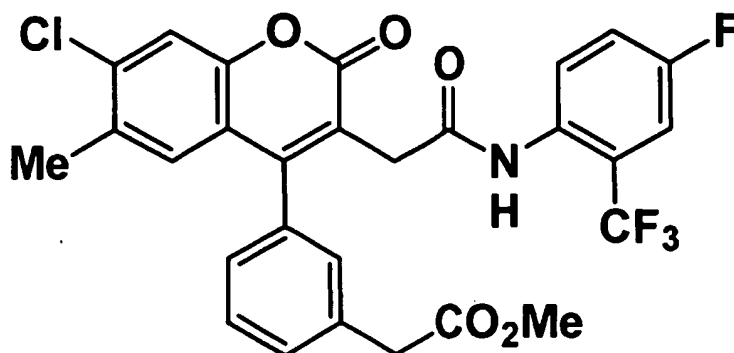


実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
46	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	F	57	235-237 (THF-AcOEt)
47	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	F	61	219-220 (AcOEt)
48	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	H	63	298-300 (THF-AcOEt)

実施例 49

15 {3-[7-クロロ-3-(2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-  
オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル}酢酸メチル

113



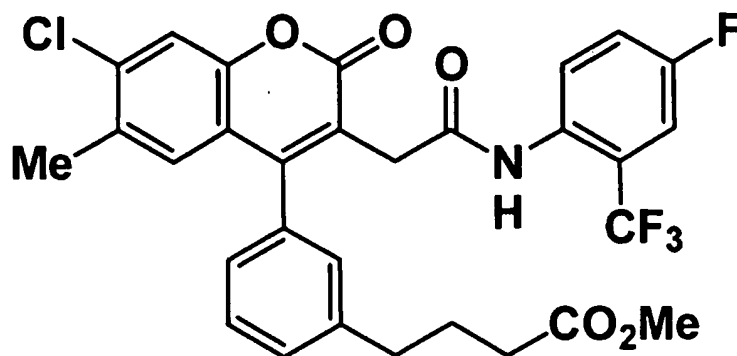
3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]安息香酸 (2.0 g) のTHF (100 ml)、DMF (3滴) の混合溶液にオキサリルクロリド (0.4 ml) を  
 5 加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち得られた残渣をTHF (50 ml) に溶解し、N-メチル-N'-ニトロソ-N-ニトログアニジン (3.0 g) より調製したジアゾメタンジエチルエーテル溶液 (50 ml) に滴下した。2時間室温で攪拌したのち反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール (100 ml) に溶解し、酸化銀 (1.2 g) を加えて2時間加熱還流した。不溶物をセライトろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製して表題化合物 (1 g) を得た。得られた粗結晶はさらに精製することなく次の工程に用いた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.30 (3H, s), 3.42 (1H, d, J = 10 Hz), 3.47 (1H, d, J = 10 Hz), 3.70 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.25-7.33 (4H, m), 7.43-7.52  
 15 (4H, m), 7.97 (1H, m), 8.16 (1H, brs).

#### 実施例 50

{3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル}ブタン酸メチル  
 20 ル

114

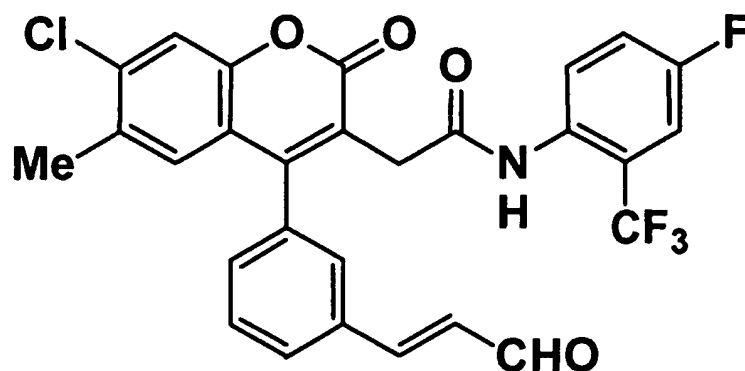


実施例 49 と同様にして表題化合物を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.00 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.46 (2H, s), 3.64 (3H, s), 6.92 (1H, s), 7.15-7.37 (5H, m), 7.48 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.19 (1H, brs).

#### 参考例 10

2-(7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-{3-[(E)-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル}-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド



2-[4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (11.4 g) のDMF (60 ml) 溶液に、アクロレインジエチルアセタール (3.12 g)、酢酸パラジウム (0.225 g)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (0.609 g) および酢酸ナトリウム (1.97 g) を加えて、窒素雰囲気下、120℃で4時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で留去した後、酢酸エチルと水を加え、不溶物をセライト濾過により除

去した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル/クロロホルム = 5:1:3~4:1:2）にて精製し単黄色結晶を得た。得られた結晶をTHF（100 ml）に溶解し、1規定塩酸（20 ml）を加えて室温で20分間攪拌した。反応溶媒を減圧下で留去した後、水を加えて有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム = 4:1:3~3:1:2~2:1:2）にて精製し、表題化合物（2.79 g、収率25%）を無色結晶として得た。

融点：232-235℃（酢酸エチル）。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.30 (3H, s), 3.42 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.47 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 15.9, 7.5 Hz), 6.85 (1H, s), 7.21-7.27 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.58 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 8.23 (1H, s), 9.72 (1H, d, J = 7.5 Hz).

IR (KBr): 3231, 1719, 1680, 1657, 1134.

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>4</sub>として

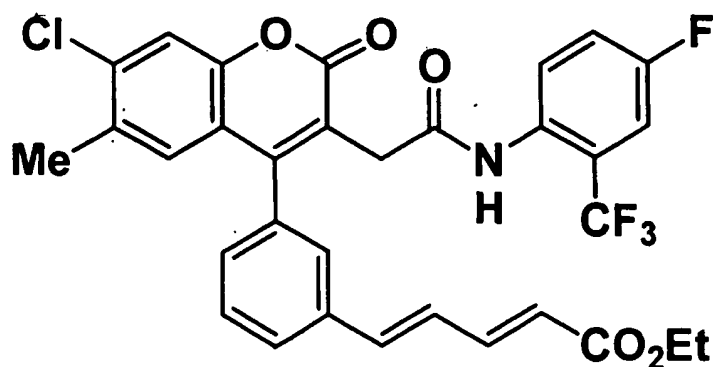
計算値 (%): C, 61.83; H, 3.34; N, 2.58.

実測値 (%): C, 61.81; H, 3.35; N, 2.50.

#### 実施例 5 1

(2E, 4E)-5-[3-(7-クロロ-3-{2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-オキシエチル}-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル)フェニル]-2, 4-ペンタジエン酸エチル

116



氷冷下、ホスホノ酢酸トリエチル (0.927 g) のTHF (15 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%、油性) (0.132 g) を少量ずつ加え、窒素雰囲気下で20分間攪拌した。反応液に2-(7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-4-{3-[(E)-3-オキシ-1-プロペニル]フェニル}-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (1.50 g) を加え、室温まで昇温して1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-THF混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム = 4:1:3) にて精製し、表題化合物 (1.59 g、収率95%) を無色結晶として得た。

融点: 216-218°C (酢酸エチル).

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.30 (3H, s), 3.46 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.98 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.90–6.95 (3H, m), 7.19–7.66 (8H, m), 7.99 (1H, dd, J = 9.2, 5.0 Hz), 8.17 (1H, s).

IR (KBr): 3258, 2984, 1717, 1663, 1532, 1433, 1319, 1175, 1132.

元素分析:  $C_{32}H_{24}NO_5ClF_4$ として

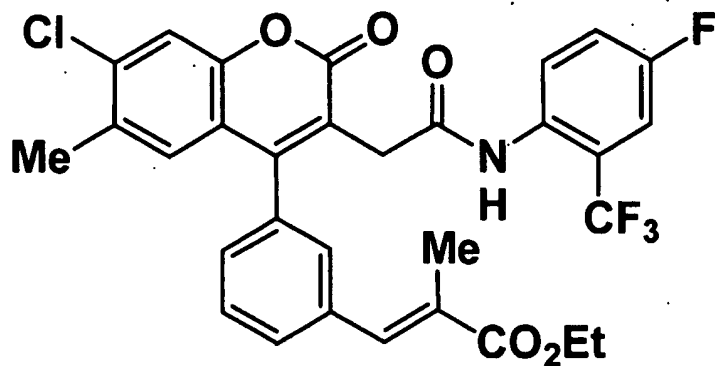
計算値 (%): C, 62.60; H, 3.94; N, 2.28.

実測値 (%): C, 62.71; H, 3.90; N, 2.26.

### 实施例 5 2

(2E)-3-{3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル}-2-メチルアクリル酸エチル

117



実施例 5 1 と同様にして表題化合物を得た。

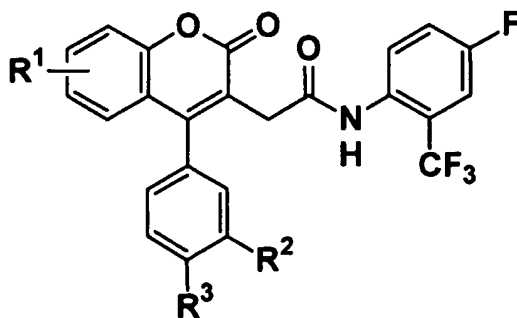
融点: 172-174°C (ヘキサン-酢酸エチル)。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.11 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.29 (3H, s), 3.42 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.52 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.87 (1H, s), 7.19-7.26 (1H, m), 7.29-7.32 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.55-7.62 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz), 8.13 (1H, s).

10 実施例 5 3 から 6 1

実施例 1 3 と同様にして〔表 8〕化合物を得た。

〔表 8〕



実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
53	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CN	H	50	212-213 (AcOEt)

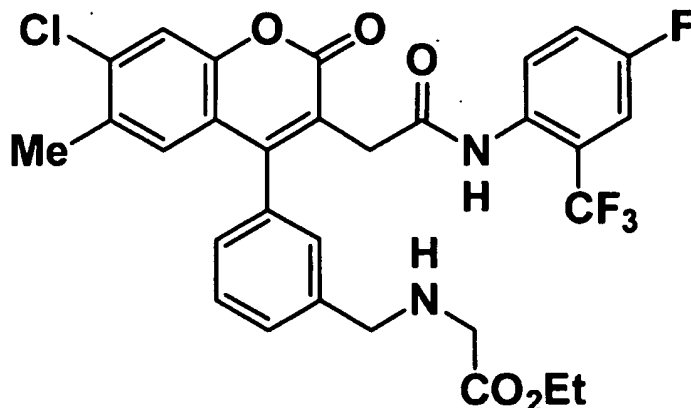
54	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOEt	72	193-194 (hexane-AcOEt)
55	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOEt	H	75	163-166 (AcOEt)
56	6,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOEt	H	70	157-158 (AcOEt)
57	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOEt	H	64	171-173 (AcOEt)
58	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOEt	H	90	173-174 (AcOEt)
59	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -COOEt	H	65	141-142 (hexane-AcOEt)
60	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -COOEt	H	62	123-125 (hexane-AcOEt)
61	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-COOEt	H	67	112-114 (hexane-AcOEt)

## 実施例 6 2

((3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]ベンジル}アミノ)酢酸エチル



119



2-[7-クロロ-4-(3-ホルミルフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (1.04 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、グリシンエチルエステル 塩酸塩 (0.307 g)、  
 5 モレキュラーシーブス (4A、ビーズ状) およびトリエチルアミン (0.307 ml) を加え、室温で24時間激しく攪拌した。反応液をセライト濾過した後、濾液を濃縮して残渣に水を加え、酢酸エチル-THF混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール (10 ml) およびTHF (30 ml) の混合溶媒に懸濁し、10%パラジウム-炭素 (50%含水量品) を加えて、水素雰囲気下 (大気圧)、室温で20分間攪拌した。  
 10 反応終了後触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチル-THF 混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム = 2:1:2~2:2:1~酢酸エチルのみ) および逆相HPLC (移動相: 水-アセトニトリル、0.1%TFA含有) にて精製し、  
 15 表題化合物 (0.49 g、収率41%) を無色結晶として得た。

融点: 153-155°C (ヘキサン-酢酸エチル)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.29 (3H, s), 3.44 (4H, s), 3.90 (2H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.91 (1H, s), 7.19-7.32 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.48-7.54 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 8.24 (1H, s),  
 20 hidden (1H).

IR (KBr): 3252, 1717, 1663, 1528, 1433, 1319, 1173, 1128.

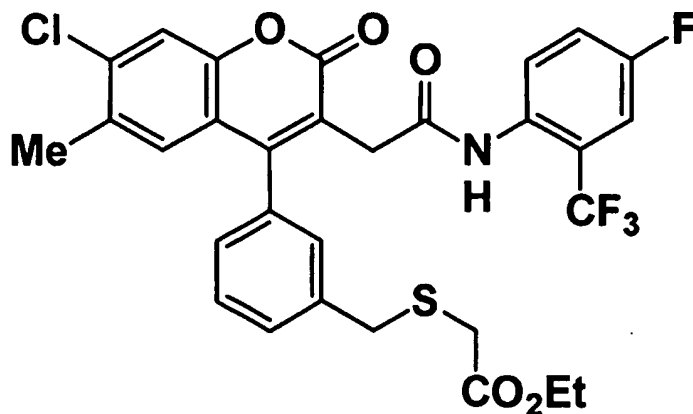
元素分析:  $C_{30}H_{25}N_2O_5ClF_4$ として

計算値 (%): C, 59.56; H, 4.17; N, 4.63.

実測値 (%): C, 59.37; H, 4.16; N, 4.61.

### 5 実施例 63

({3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]ベンジル}チオ)酢酸エチル



- 10 氷冷下、2-[7-クロロ-4-(3-ホルミルフェニル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (3.96 g) の1,2-ジメトキシエタン (35 ml) およびTHF (35 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.145 g) を少量ずつ加え、窒素雰囲気下で30分間攪拌した。反応液を1規定塩酸で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄
- 15 後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/クロロホルム = 2:1:2~1:1:1) にて精製して、無色結晶 (3.61 g) を得た。得られた結晶 (1.56 g) を塩化チオニル (5 ml) と混合し、室温で2時間攪拌した。反応液にピリジン (5滴) を加えてさらに30分間攪拌した。反応終了後、過剰の塩化チオニルを濃縮留去した。得られた残渣をDMF (10 ml) に溶解し、チオグリコール酸エチル (0.658 ml) およびフッ化セシウム (0.775 g) を加えて、窒素雰囲気下、80°C
- 20 で2時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和

121

食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム = 5:1:3~4:1:2）にて精製し、表題化合物（1.64 g、収率80%）を単黄色結晶として得た。

5 融点：106-108°C（ヘキサン-酢酸エチル）。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.29 (3H, s), 3.09 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.15 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.43 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.51 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.90 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.91 (1H, s), 7.19-7.32 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.51-7.53 (2H, m), 7.97 (1H, dd, J = 8.7, 5.1 Hz),  
10 8.20 (1H, s).

IR (KBr): 3265, 3029, 1721, 1607, 1522, 1433, 1321, 1171, 1134.

元素分析: C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>ClF<sub>4</sub>Sとして

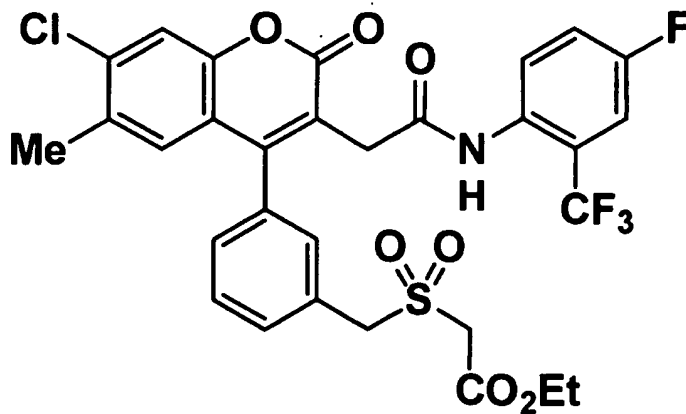
計算値 (%): C, 57.93; H, 3.89; N, 2.25.

実測値 (%): C, 57.92; H, 3.97; N, 2.23.

15

#### 実施例 6 4

({3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]ベンジル}スルホニル)酢酸エチル



20

氷冷下、({3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]ベンジル}チ

オ)酢酸エチル (0.732 g) のジクロロメタン (35 ml) 溶液に、メタクロロ過安息香酸 (0.705 g) を少量ずつ加え、室温まで昇温して18時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液で処理した後、酢酸エチル-THF混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、表題化合物 (0.66 g、収率86%) を単黄色結晶として得た。

融点: 230-231°C (酢酸エチル)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.29 (3H, s), 3.42 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.51 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.82 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.06 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.16-4.28 (2H, m), 4.51 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.73 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.89 (1H, s), 7.18-7.24 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 7.41 (1H, dt, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.45 (1H, s), 7.48 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, dt, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 8.31 (1H, s)

IR (KBr): 3264, 1732, 1663, 1532, 1433, 1319, 1177, 1127.

元素分析: C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub>ClF<sub>4</sub>S·0.5H<sub>2</sub>Oとして

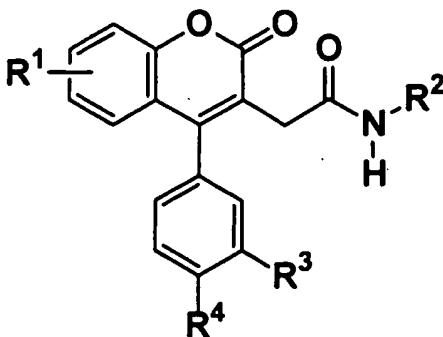
計算値 (%): C, 54.34; H, 3.80; N, 2.11.


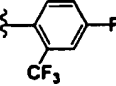
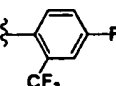
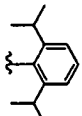
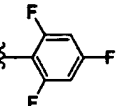
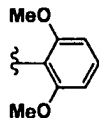
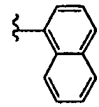
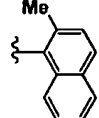
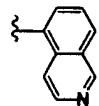
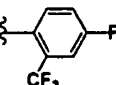
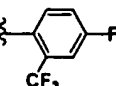
実測値 (%): C, 54.54; H, 3.75; N, 2.11.

## 実施例 65 から 97

実施例 14 と同様にして〔表 9〕化合物を得た。

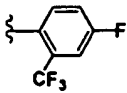
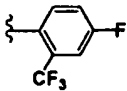
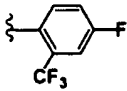
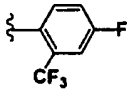
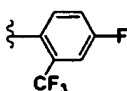
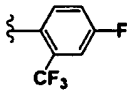
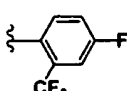
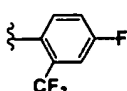
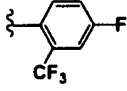
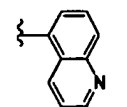
〔表 9〕

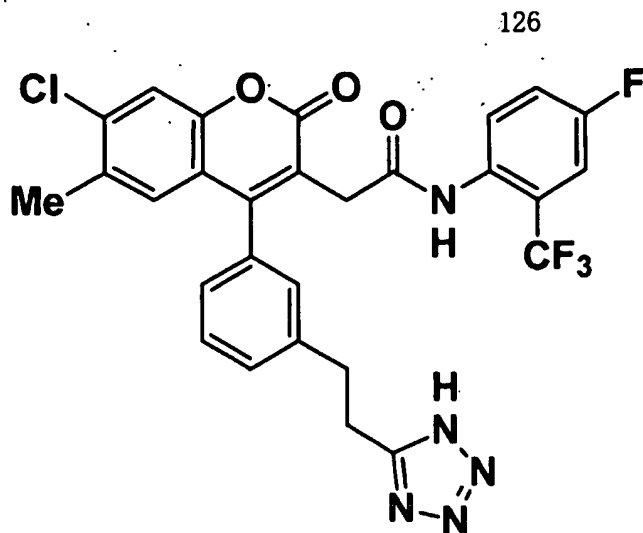


実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
65	7-Cl		CH=CH-COOH (trans)	H	52	229-231 (hexane-AcOEt)
66	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		H	CH=CH-COOH (trans)	39	272-274 (AcOEt)
67	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		H	COOH	58	255-256 (AcOEt)
68	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOH (trans)	H	79	265-267 (decomp.) (AcOEt)
69	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOH (trans)	H	73	278-280 (decomp.) (hexane-AcOEt)
70	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOH (trans)	H	88	190-192 (decomp.) (AcOEt-MeOH)
71	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOH (trans)	H	75	257-259 (decomp.) (AcOEt-MeOH)
72	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOH (trans)	H	35	275-276 (AcOEt-MeOH)
73	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOH (trans)	H	33	294-296 (decomp.) (EtOH)
74	6,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOH	H		
75	6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOH (trans)	H		

76	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOH	H		
77	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> -COOH	H		
78	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOH	H		
79	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		H	CH=CH-COOH (trans)	59	258-260 (AcOEt)
80	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-CH=CH-COOH (trans,trans)	H	87	>300 (AcOEt)
81	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		CH=CH-COOH (trans)	H	89	299-302 (AcOEt)
82	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOH	H	62	248-251 (AcOEt)
83	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		CH=CH-COOH (trans)	H	79	212 decomposed (MeOH-AcOEt)
84	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOH	H	82	225-227 (MeOH-AcOEt)
85	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		COOH	H	44	310 decomposed (THF-AcOEt)
86	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		COOH	H	76	282-285 (THF-AcOEt)
87	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		COOH	H	76	298-300 (THF-AcOEt)

125

88	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		C(CH <sub>3</sub> )=CH-COOH (trans)	H	66	252-255 (decomp.) (AcOEt)
89	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=C(CH <sub>3</sub> )-COOH (trans)	H	72	268-271 (decomp.) (AcOEt)
90	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOH	H	70	179-181 (hexane-AcOEt)
91	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -COOH (trans)	H	79	206-208 (hexane-AcOEt)
92	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-COOH (trans)	H	77	173-175 (hexane-AcOEt)
93	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> -COOH	H	68	179-181 (hexane-AcOEt)
94	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -COOH	H	70	169-172 (AcOEt-MeOH)
95	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOH	H	33	195-198 (hexane-AcOEt)
96	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOH	50	213-214 (hexane-AcOEt)
97	7-Cl, 6-CH <sub>3</sub>		CH=CH-COOH (trans)	H	88	278-280 (decomp.) (AcOEt)



実施例 4 1 と同様にして、表題化合物を得た

融点: 244-246°C (酢酸エチル).

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.30 (3H, s), 3.05 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.10-3.30 (3H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.95 (1H, d, J = 13.5 Hz), 6.84 (1H, s), 6.93-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.23-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 9.20 (1H, s).

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>ClF<sub>4</sub>として

計算値 (%): C, 57.40; H, 3.44; N, 11.95.

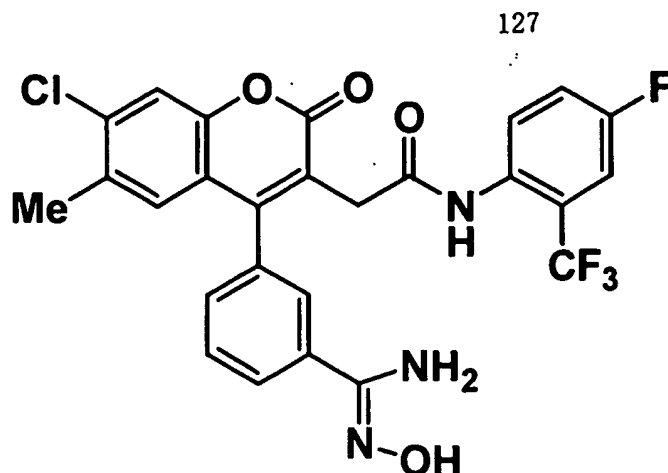
10 実測値 (%): C, 57.18; H, 3.48; N, 11.74.

#### 参考例 1 1

2-(4-{3-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

15





2-[4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (11.4 g) のDMF (50 ml) 溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.16 g) およびシアン化亜鉛 (2.47 g) を加え、窒素雰囲気下、80℃で6時間攪拌した。反応液を28%アンモニア水溶液で処理し、トルエン-THF混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム = 3:1:3~3:1:2~2:1:1) にて精製し、無色結晶 (8.48 g) を得た。ヒドロキシルアミン 塩酸塩 (3.47 g) をDMSO (20 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (6.97 ml) を加えた。析出したトリエチルアミン 塩酸塩を濾別し、THFで洗浄した。濾液中のTHFを減圧留去し、上記で得られた結晶 (5.15 g) を加えて、75℃で7時間攪拌した。反応終了後水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、表題化合物 (5.08 g) を得た。

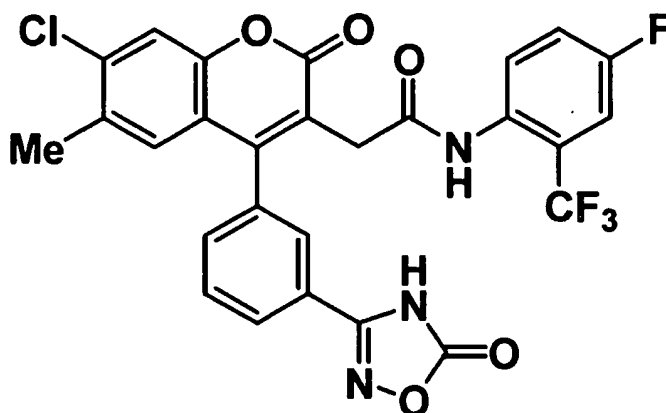
融点: 220-222℃ (decomp.) (酢酸エチル)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.31 (3H, s), 3.17 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.69 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.41 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.21-7.27 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.58 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.86-7.93 (2H, m), 8.79 (1H, s).

IR (KBr): 3272, 3050, 1779, 1746.

## 実施例 99

2-{7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2H-クロメン-3-イル}-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド



5

2-(4-{3-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (0.822 g) をTHF (10 ml) に懸濁し、1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.365 g) およびDBU (0.897 ml) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応終了後水を加え、1規定塩酸でpH2に調節した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム = 1:2:1~酢酸エチル-クロロホルム = 1:1) にて精製し、表題化合物 (0.302 g、収率35%) を得た。

10

融点: 285-287°C (2-プロパノール-酢酸エチル)。

15

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.26 (3H, s), 3.33-3.42 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.39 (1H, dd,  $J = 8.7, 5.4$  Hz), 7.48-7.62 (3H, m), 7.71 (1H, s), 7.78-7.83 (2H, m), 8.00 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 9.65 (1H, s), hidden (1H).

IR (KBr): 3272, 3050, 1779, 1746.

元素分析:  $C_{27}H_{16}N_3O_5ClF_4$ として

20

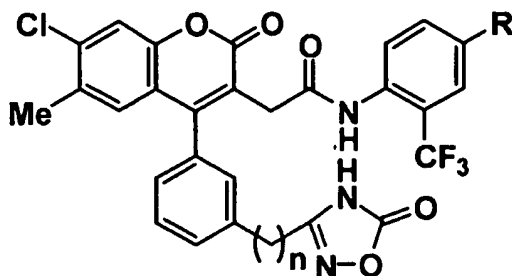
計算値 (%): C, 56.51; H, 2.81; N, 7.32.

実測値 (%): C, 56.49; H, 2.95; N, 7.10.

実施例 100 から 101

実施例 99 と同様にして〔表 10〕化合物を得た。

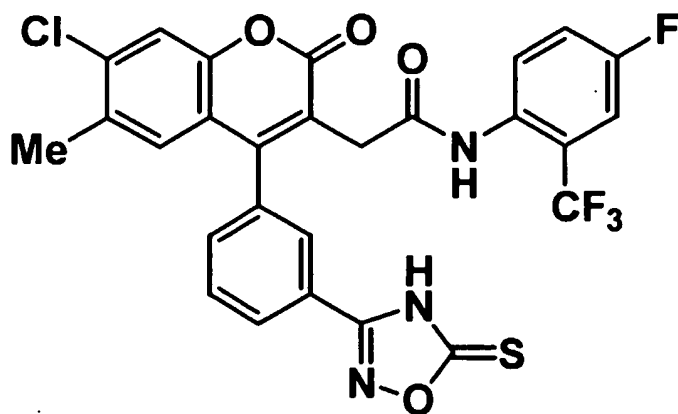
〔表 10〕



実施例 番号	R	n	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
100	F	2	43	161-164 (hexane-AcOEt-Et <sub>2</sub> O)
101	H	0	66	295 (decomp.) (THF-AcOEt)

実施例 102

2-{7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-[3-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサ  
ジアゾール-3-イル)フェニル]-2H-クロメン-3-イル}-N-[4-フルオロ-2-(トリフ  
ルオロメチル)フェニル]アセトアミド



2-(4-{3-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}-7-クロロ-6-メチル-2-

オキソ-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]  
アセトアミド (0.822 g) をTHF (10 ml) に懸濁し、1,1'-チオカルボニルジイミ  
ダゾール (0.365 g) およびDBU (0.897 ml) を加えて、室温で3時間攪拌した。反  
5 応終了後水を加え、1規定塩酸でpH2に調節した後、酢酸エチル-THF混合溶媒で抽  
出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶  
媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:  
酢酸エチル/クロロホルム = 1:1) にて精製し、表題化合物 (0.463 g、収率52%)  
を得た。

融点: 178-180°C (ヘキサン-酢酸エチル)。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.35 (3H, s), 3.06 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.89 (1H, d, J  
= 13.5 Hz), 7.11 (1H, s), 7.24-7.36 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (1H, d,  
J = 7.8 Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 7.97 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 8.09 (1H,  
t, J = 7.8 Hz), 9.18 (1H, s), hidden (1H).

IR (KBr): 3248, 1705, 1493, 1433, 1321.

15 元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>ClF<sub>4</sub>S·0.5H<sub>2</sub>Oとして

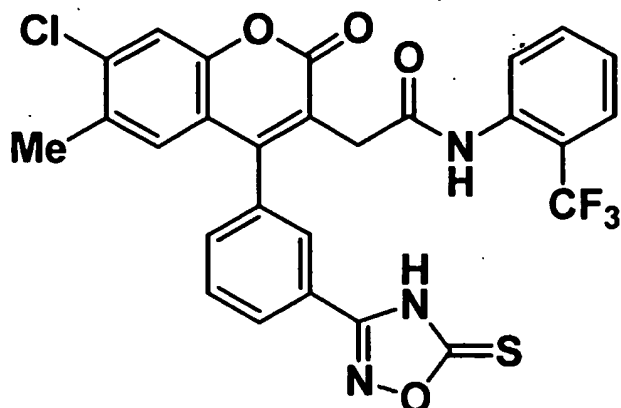
計算値 (%): C, 54.14; H, 2.86; N, 7.02.

実測値 (%): C, 54.35; H, 2.87; N, 6.68.

### 実施例 103

20 2-{7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-[3-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサ  
ジアゾール-3-イル)フェニル]-2H-クロメン-3-イル}-N-[2-(トリフルオロメチ  
ル)フェニル]アセトアミド

131



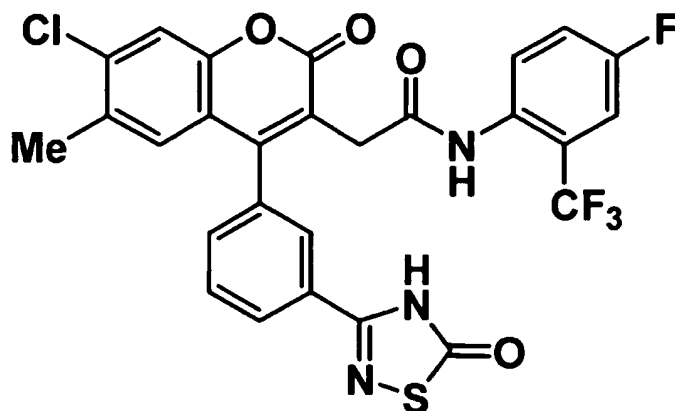
実施例 102 と同様にして表題化合物 (収率33%) を得た。

融点: 202°C (decomp.) (THF-酢酸エチル)。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.27 (3H, s), 3.38 (2H, br), 6.93 (1H, s), 7.38 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.58-7.75 (4H, m), 7.81 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.87 (1H, br d,  $J = 1.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 9.62 (1H, s).

実施例 104

2-[7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル]-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド



2-[4-[3-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル]-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]

アセトアミド (0.822 g) を THF (10 ml) に懸濁し、1,1'-チオカルボニルジイミ  
ダゾール (0.365 g) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応終了後水を加え、酢  
酸エチル-THF混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシ  
ウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を THF (15 ml) に懸濁し、  
5 三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.76 ml) を加えて、室温で12時間攪拌し  
た。反応終了後水を加え、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチル-THF混合溶媒で  
抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で  
溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム-メタノールから再結晶して、表題  
化合物 (0.801 g、収率68%) を得た。

10 融点: 269-271°C (decomp.).

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.26 (3H, s), 3.28-3.42 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.38 (1H,  
dd,  $J = 9.0, 5.1$  Hz), 7.48-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz),  
7.72 (1H, s), 7.76 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.12 (1H, t,  $J = 7.8$   
Hz), 9.64 (1H, s), hidden (1H).

15 IR (KBr): 3264, 1746, 1686, 1659, 1541, 1327, 1109.

元素分析:  $C_{27}H_{16}N_3O_4ClF_4S \cdot 0.5H_2O$ として

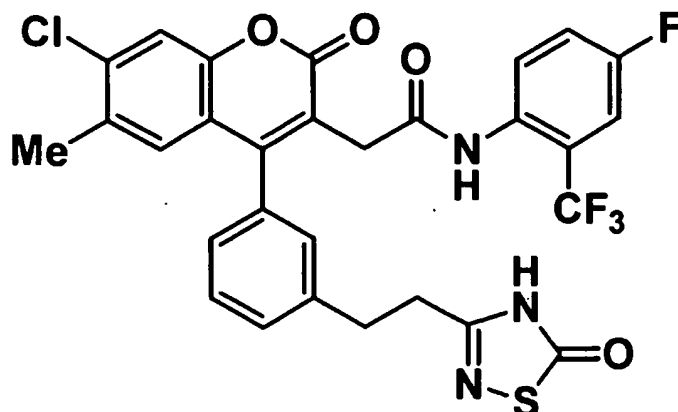
計算値 (%): C, 54.14; H, 2.86; N, 7.02.

実測値 (%): C, 53.85; H, 2.81; N, 6.91.

## 20 実施例 105

2-{7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-[3-{2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チア  
ジアゾール-3-イル)エチル}フェニル]-2H-クロメン-3-イル}-N-[2-(トリフルオ  
ロメチル)フェニル]アセトアミド

133.



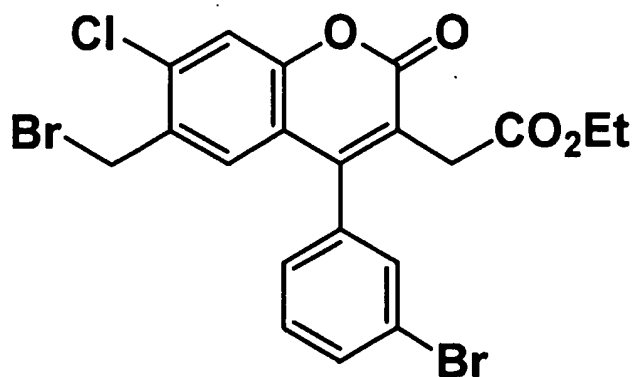
実施例 104 と同様にして表題化合物(収率23%)を得た。

融点: 181°C (decomp.) (ヘキサン-酢酸エチル)。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.76-3.13 (5H, m), 3.90 (1H, d,  $J$  = 13.5  
 5 Hz), 6.86 (1H, s), 7.04-7.09 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 7.24-7.29  
 (1H, m), 7.35 (1H, dd,  $J$  = 8.4, 3.0 Hz), 7.42 (1H, t,  $J$  = 7.8 Hz), 7.49  
 (1H, s), 7.76 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 5.1 Hz), 9.07 (1H, s), 10.96 (1H, s).

#### 参考例 12

10 [6-ブロモメチル-4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチル



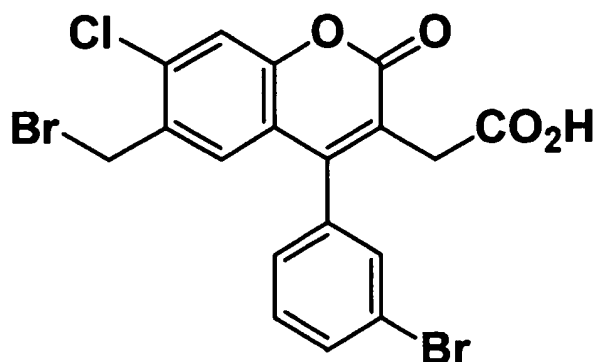
15 [4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチル (10 g) の酢酸  $t$ -ブチル (70 ml) 懸濁液にNBS (4.9 g) およびAIBN (190 mg) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、減圧

下で溶媒を留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物の粗結晶 (9.8 g : 83%) を得た。得られた粗結晶はさらに精製することなく次の工程に用いた。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.66 (2H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.49 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.27 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.72 (1H, m).

### 参考例 1 3

10 [6-ブロモメチル-4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]酢酸



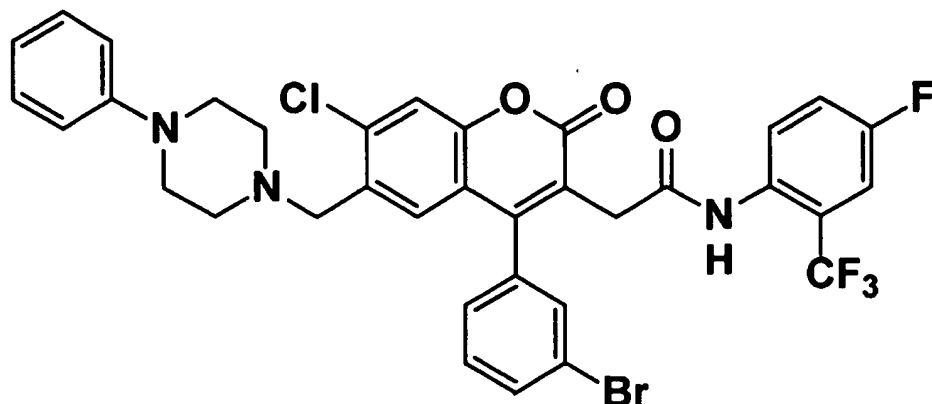
15 [6-ブロモメチル-4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチルに酢酸 (150 ml)、濃塩酸 (75 ml) を加えて2時間加熱還留した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を水洗、乾燥して表題化合物の粗結晶 (8.5 g : 92%) を得た。得られた粗結晶はさらに精製することなく次の工程に用いた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.42 (2H, m), 4.61 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.27 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.71 (1H, m).

### 20 参考例 1 4

2-{4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-3-イル}-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド



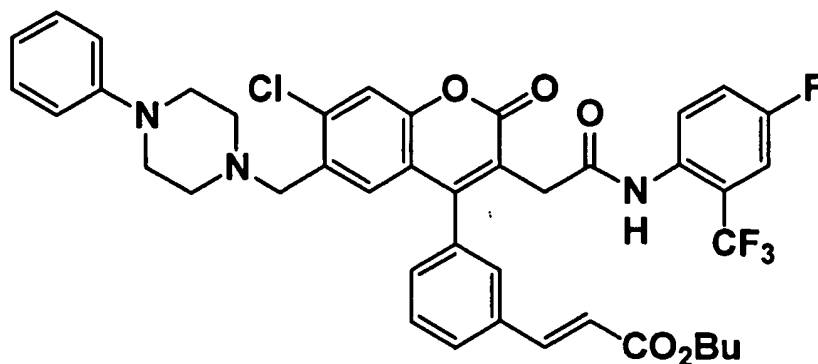


[6-ブロモメチル-4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-2H-クロメン-3-  
 イル]酢酸 (5.5 g) のTHF (100 ml) およびDMF (3 滴) の混合溶液にオキサリル  
 クロリド (1.2 ml) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得ら  
 5 れた残渣をTHF (100 ml) に溶解した。2-アミノ-5-フルオロベンゾトリフルオリ  
 ド (1.6 ml) を加え、一夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。  
 抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得  
 られた残渣をTHF (100 ml) に溶解し、フェニルピペラジン (2.0 ml) を加えて一  
 夜加熱還留した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄  
 10 後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して表題化合物の粗結晶 (3.2  
 g、収率39%) を得た。得られた粗結晶はさらに精製することなく次の工程に用いた。  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.60 (4H, m), 3.09 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.60 (2H, s),  
 6.90 (4H, m), 7.2-7.5 (6H, m), 7.65 (1H, m), 7.97 (1H, m), 8.14 (1H, brs).

#### 15 実施例 106

(2E)-3-(3-{7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル]ア  
 ミノ}-2-オキソエチル)-2-オキソ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル) メチ  
 ル]-2H-クロメン-4-イル} フェニル) アクリル酸ブチル

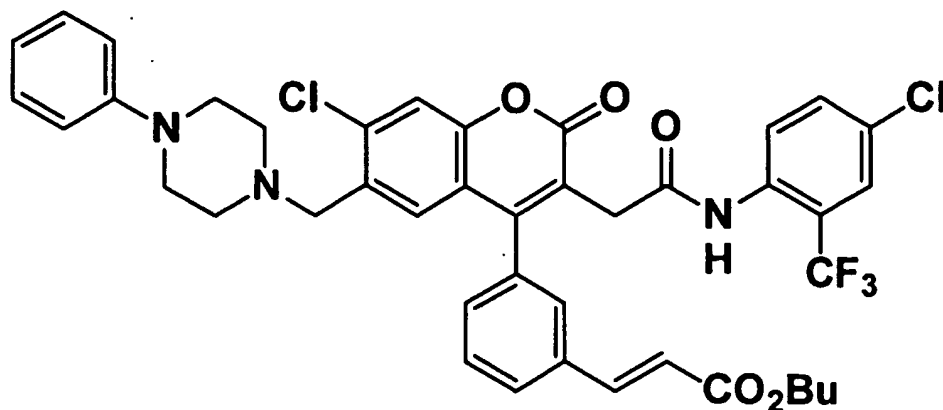
[36]



- 2-[4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-2-オキシ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (13.3 g) のDMF (140 ml) 溶液に酢酸パラジウム (1.2 g)、トリフェニルフォスフィン (2.9 g)、トリエチルアミン (3.8 ml)、アクリル酸ブチル (2.9 ml) を加え、100℃で8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 3:1）にて精製し、表題化合物 (5.7 g、収率40%) を得た。
- NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.41 (2H, m), 1.66 (2H, m), 2.56 (4H, m), 3.01 (4H, m), 3.49 (2H, m), 3.58 (2H, m), 4.49 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.86 (3H, m), 7.2-7.7 (11H, m), 7.97 (1H, m), 8.18 (1H, brs).

#### 実施例 107

(2E)-3-(3-{7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-2-オキシ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル}フェニル)アクリル酸ブチル



実施例 106 と同様にして表題化合物（収率37%）を得た。

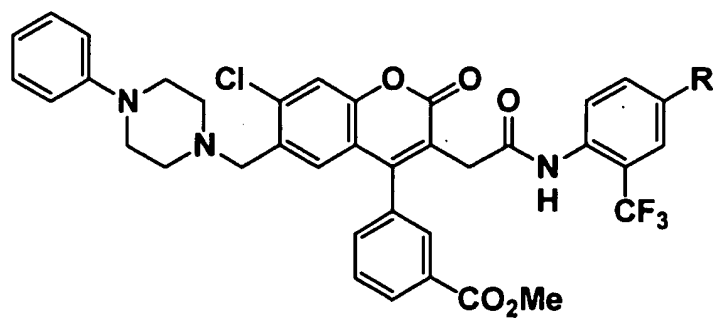
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.95 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.43 (2H, m), 1.67 (2H, m), 2.55 (4H, m), 3.01 (4H, m), 3.49 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.00 (3H, m), 7.2-7.7 (11H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.27 (1H, brs).

実施例 108

実施例 108 から 109

10 実施例 45 と同様にして〔表 11〕化合物を得た。

〔表 11〕

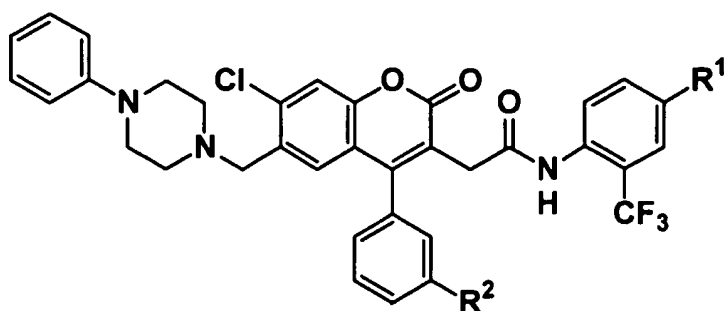


実施例 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
108	F	73	135-137 (AcOEt)
109	Cl	70	130-132 (THF-AcOEt)

## 実施例 110 から 113

実施例 14 と同様にして〔表 12〕化合物を得た。

〔表 12〕

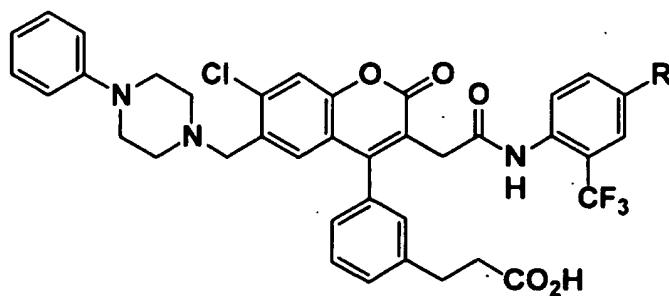


実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
110	F	CH=CH-COOH (trans)	31	238-240 (AcOEt)
111	Cl	CH=CH-COOH (trans)	45	239-241 (AcOEt)
112	F	-COOH	76	149-151 (AcOEt)
113	Cl	-COOH	32	151-153 (AcOEt)

## 実施例 114 から 115

実施例 13 と同様にして〔表 13〕化合物を得た。

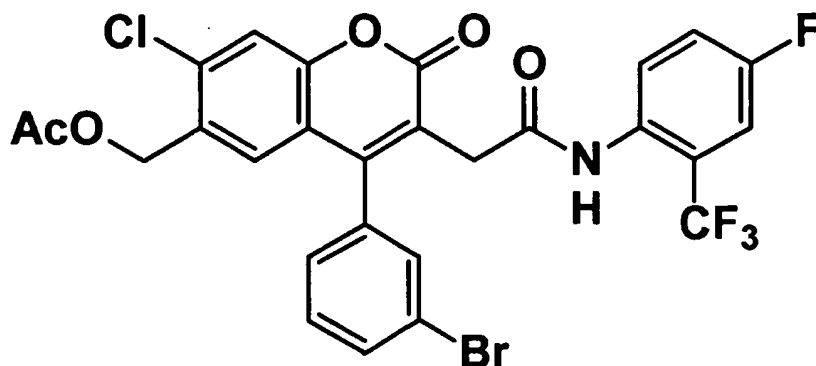
〔表 13〕



実施例 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
114	F	33	226-228 (AcOEt)
115	Cl	25	207-209 (AcOEt)

## 参考例 15

酢酸 [4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-3-(2-{{4-フルオロ-2-(トリフルオロメ  
チル) フェニル} アミノ}-2-オキソエチル)-2-オキソ-2H-クロメン-6-イル] メチ  
ル

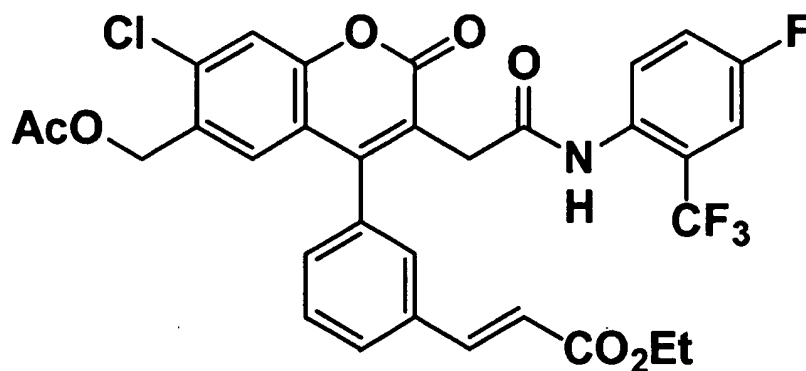


[6-ブロモメチル-4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-2H-クロメン-3-  
イル]酢酸 (5.0 g) のTHF (100 ml) およびDMF (3 滴) の混合溶液にオキサリル  
クロリド (1.8 ml) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得ら  
れた残渣をTHF (100 ml) に溶解した。2-アミノ-5-フルオロベンゾトリフルオリ  
ド (2.2 ml) を加え、一夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。  
抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得  
られた残渣をDMF (50 ml) に溶解し、酢酸ナトリウム (1.0 g) を加えて、60°Cで  
1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナ  
トリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。  
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-  
ヘキサン = 1:4) にて精製し、さらに酢酸エチルから結晶化して表題化合物 (2.3  
g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.04 (3H, s), 3.42 (1H, d, J = 21 Hz), 3.54 (1H, d, J = 21 Hz), 5.08 (1H, d, J = 20 Hz), 5.16 (1H, d, J = 20 Hz), 7.07 (1H, s), 7.1-7.8 (7H, m), 7.9-8.1 (2H, m).

5 実施例 116

(2E)-3-{3-[6-[(アセチルオキシ)メチル]-7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル}アクリル酸エチル

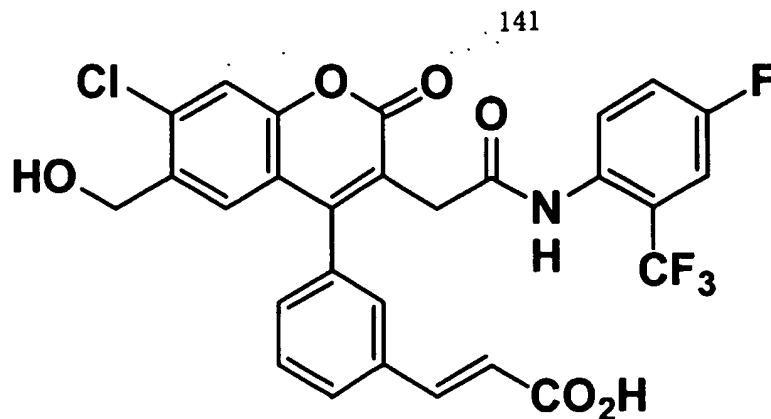


10 参考例 1-(d)と同様にして表題化合物を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.33 (3H, t, J = 7 Hz), 1.98 (3H, s), 3.4-3.5 (2H, m), 4.26 (2H, q, J = 7 Hz), 5.09 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 16 Hz), 7.06 (1H, s), 7.2-7.7 (8H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.11 (1H, brs).

15 実施例 117

(2E)-3-{3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル}アクリル酸

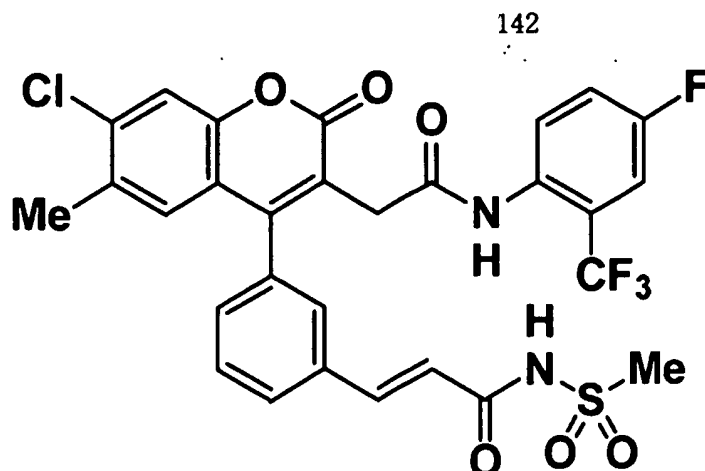


(2E)-3-{3-[6-[(アセチルオキシ)メチル]-7-クロロ-3-(2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル}アクリル酸エチル (600 mg) をメタノール (18 ml) に氷冷下でDBU (0.21 ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、生じた沈殿を集めて酢酸エチルの混合溶媒に溶解した。この溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をTHF (7.5 ml) に溶解し、メタノールおよび1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) を加えて一夜攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン-メタノール = 95:5) にて精製し、さらにTHF-ジイソプロピルエーテルで処理して表題化合物 (85 mg) を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.44 (1H, d, J = 11 Hz), 3.50 (1H, d, J = 11 Hz), 4.65 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 7 Hz), 7.2-7.7 (9H, m), 7.8-8.0 (1H, m), 8.42 (1H, brs).

### 实施例 118

20 (2E)-3-{3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル}-N-(メチルスルホニル)アクリルアミド



(2E)-3-{3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ}-2-オキソエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル] フェニル} アクリル酸 (200 mg) を DMF (2 ml) にカルボニルジイミダゾール (116 mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液にメタンスルホンアミド (68 mg) および DBU を (82 mg) 加え、100℃で3時間攪拌した。1規定塩酸を加えて生じた沈殿を集め、水洗後 THF と酢酸エチルの混合溶媒に溶解した。この溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン = 2:1) 10 にて精製し、さらに THF-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (86 mg、収率38%) を無色結晶として得た。

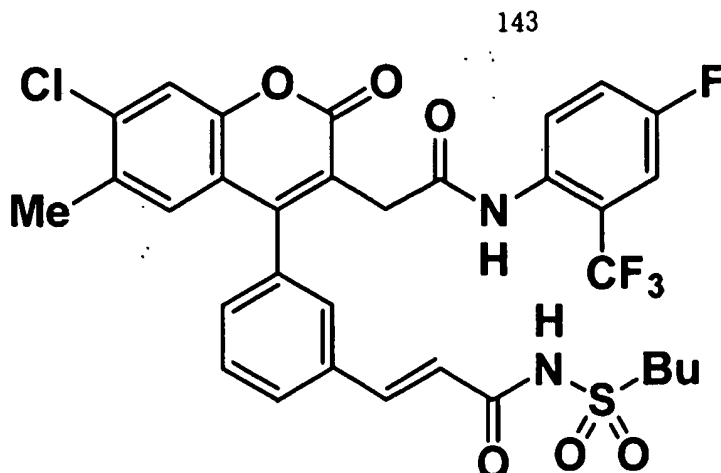
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.30 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.33 (1H, d, J = 14 Hz), 3.58 (1H, d, J = 14 Hz), 6.56 (1H, d, J = 16 Hz), 6.91 (1H, s), 7.2-7.4 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.5-7.8 (5H, m), 7.80 (1H, d, J = 16 Hz), 8.44 (1H, brs).

15

#### 実施例 119

(2E)-N-(ブチルスルホニル)-3-{3-[7-クロロ-3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ}-2-オキソエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル] フェニル} アクリルアミド



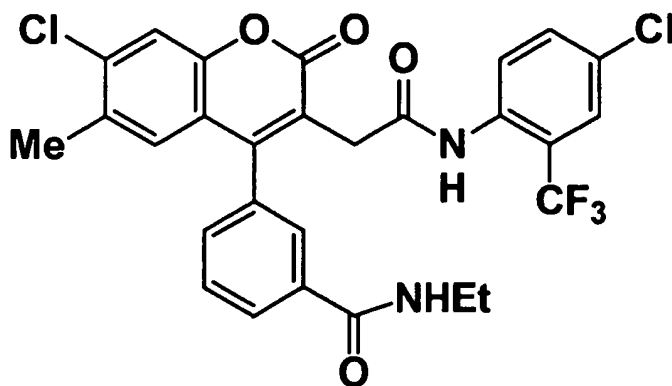


実施例 118 と同様にして表題化合物（収率44%）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.94 (3H, t, J = 7 Hz), 1.3-1.6 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m),  
2.30 (3H, s), 3.37 (1H, d, J = 14 Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 3.53 (1H, d, J =  
14 Hz), 6.56 (1H, d, J = 16 Hz), 6.89 (1H, s), 7.2-7.9 (9H, m), 8.34 (1H,  
brs), 8.58 (1H, brs).

### 实施例 120

3-[7-クロロ-3-(2-([4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オ  
10 キソエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]-N-エチルベンズアミド



3-[7-クロロ-3-(2-([4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-  
オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]安息香酸 (150 mg) のTHF  
(5 ml)、DMF (1滴) の混合溶液にオキサリルクロリド (35  $\mu$ l) を加え室温に  
15 て30分攪拌したのち、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をTHF (10 ml) に  
溶解し、70%エチルアミン水溶液 (1 ml) およびTHF (5 ml) の混合溶液に滴下し

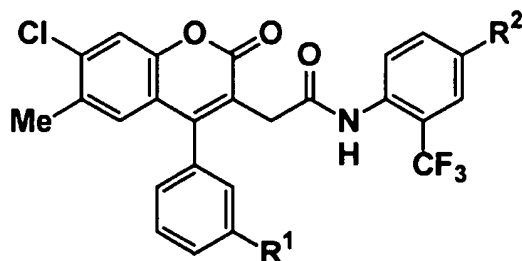
た。室温にて30分間攪拌したのち反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物（136 mg：収率86%）を無色結晶として得た。融点：220-222℃。

5

# 実施例 121～148

実施例 120と同様にして〔表 14〕の化合物を得た

〔表 14〕



10

実施例 番号	R¹	R²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
121	-CONHiPr	Cl	69	215-217 (AcOEt)
122	-CONHtBu	Cl	61	206-208 (AcOEt)
123	-CON(Et)₂	Cl	74	152-155 (AcOEt)
124	-COO(CH₂)₂N(Et)₂	Cl	48	148-150 (AcOEt)
125	-CONH(CH₂)₂N(Et)₂	Cl	83	163-165 (AcOEt)
126	-CO-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="375 838 415 862"/>-Me	Cl	61	160-162 (AcOEt)

145

127	-CH=CHCONH <sub>2</sub> (trans)	Cl	72	162-164 (AcOEt)
128	-CH=CHCONHMe (trans)	Cl	91	219-221 (AcOEt)
129	-CH=CHCONHEt (trans)	Cl	77	232-234 (AcOEt)
130	-CH=CHCONHiPr (trans)	Cl	97	225-228 (AcOEt)
131	-CH=CHCONHtBu (trans)	Cl	74	238-240 (AcOEt)
132	-CH=CHCON(Et) <sub>2</sub> (trans)	Cl	63	159-161 (AcOEt)
133	-CH=CHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Et) <sub>2</sub> (trans)	Cl	90	amorphous
134	-CH=CHCOO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Et) <sub>2</sub> (trans)	Cl	36	amorphous
135	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Cl	66	230-232 (AcOEt)
136	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHMe	Cl	61	228-230 (AcOEt)
137	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHEt	Cl	68	234-236 (AcOEt)
138	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHiPr	Cl	70	246-248 (AcOEt)
139	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHtBu	Cl	60	186-188 (AcOEt)

146

140	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{Et})_2$	Cl	31	159-161 (AcOEt)
141	$-\text{CH}=\text{CHCONHEt}$ (trans)	F	86	258-261 (AcOEt)
142	$-\text{CH}=\text{CHCONHiPr}$ (trans)	F	74	204-207 (AcOEt)
143	$-\text{CH}=\text{CHCONHtBu}$ (trans)	F	41	212-214 (AcOEt)
144	$-\text{CH}=\text{CHCON}(\text{Et})_2$ (trans)	F	82	139-141 (AcOEt)
145	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONHEt}$	F	72	190-192 (AcOEt)
146	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONHiPr}$	F	83	195-197 (AcOEt)
147	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONHtBu}$	F	88	161-163 (AcOEt)
148	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{Et})_2$	F	70	155-157 (AcOEt)

以下で述べる製剤例および実験例において、化合物A～Eは次の化合物を意味する。

5 化合物A : 3-[3-[7-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸

化合物B : (2E)-3-[3-[7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-3-(2-オキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]エチル)-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸

10 化合物C : 3-[3-[7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-3-(2-オキシ-2-[2-(トリフルオ

ロメチル)フェニル]アミノ]エチル)-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン  
酸

化合物D : (2E)-3-[3-[6-クロロ-3-(2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェ  
ニル]アミノ]-2-オキシエチル)-7-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェ  
5 ニル]-2-プロペン酸

化合物E : 3-[3-[6-クロロ-3-(2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニ  
ル]アミノ]-2-オキシエチル)-7-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニ  
ル]プロピオン酸

## 10 製剤例

本発明でいう化合物〔I〕またはそれらの塩を有効成分として含有するリピド・  
リッチ・ブランク退縮剤またはACAT阻害剤は、たとえば、次の様な処方によ  
って製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分（添加物）は、日本薬局方、日  
15 本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いるこ  
ができる。

### 1. カプセル剤

	(1) 化合物A	10mg
	(2) ラクトース	90mg
20	(3) 微結晶セルロース	70mg
	(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg

1カプセル 180mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これ  
に残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

### 25 2. 錠剤

(1) 化合物A	10mg
(2) ラクトース	35mg
(3) コーンスターチ	150mg
(4) 微結晶セルロース	30mg

148

(5) ステアリン酸マグネシウム 5 mg

1 錠 2 3 0 mg

(1) (2), (3), (4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

### 5 3. 注射剤

(1) 化合物 A 1 0 mg

(2) イノシット 1 0 0 mg

(3) ベンジルアルコール 2 0 mg

1 アンプル 1 3 0 mg

10 (1), (2), (3) を全量 2 ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

### 4. 錠剤

下記の組成に従い、化合物 A 1 7 5 g、D-マンニトール 1 7 5 g、コーンスターチ 1 1 8. 6 5 g およびクロスカルメロースナトリウム 1 0 5 g からなる混合物を、パーチカルグラニューレーター (FM-VG-10 型、パウレックス社製) で充分混合後、ヒドロキシプロピルセルロース 1 9. 2 5 g を溶解した水溶液で練合する (練合条件: 4 0 0 rpm, 1 0 分間)。白色の練合物を流動乾燥機 (FD-3 S, パウレックス社製) を用い送風温度 6 0 °C で 3 0 分間乾燥後、パワーミル (P-3 型, 昭和化学機械工作所製) を用い 1. 5 mm φ パンチングスクリーンで篩過して顆粒とする。この顆粒 5 2 5. 1 4 g、クロスカルメロースナトリウム 3 1 g およびステアリン酸マグネシウム 1. 8 6 g を加え、混合機 (TM-15 型, 昭和化学機械工作所製) で 5 分間混合し打錠用顆粒とする。この顆粒を錠剤機 (Correct 19 K, 菊水製作所製) で 8. 0 mm φ の隅角平面杵を用いて 1 8 0 mg、圧力 0. 7 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤 2, 3 5 0 錠を得る。

25	化合物 A	5 0 mg
	D-マンニトール	5 0 mg
	コーンスターチ	3 3. 9 mg
	クロスカルメロースナトリウム	4 0 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	5. 5 mg

149

ステアリン酸マグネシウム

0.6 mg

計

180.0 mg (1錠当り)

## 1. カプセル剤

(1) 化合物B

10 mg

5

(2) ラクトース

90 mg

(3) 微結晶セルロース

70 mg

(4) ステアリン酸マグネシウム

10 mg

1カプセル 180 mg

10 (1), (2) と (3) および (4) の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 2. 錠剤

(1) 化合物B

10 mg

(2) ラクトース

35 mg

(3) コーンスターチ

150 mg

15

(4) 微結晶セルロース

30 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム

5 mg

1錠 230 mg

(1) (2), (3), (4) の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

20

## 3. 注射剤

(1) 化合物B

10 mg

(2) イノシット

100 mg

(3) ベンジルアルコール

20 mg

1アンプル 130 mg

25 (1), (2), (3) を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

## 4. 錠剤

下記の組成に従い、化合物B 175 g、D-マンニトール175 g、コーンスターチ118.65 gおよびクロスカルメロースナトリウム105 gからなる混

合物を、バーチカルグラニュレーター (FM-VG-10型、パウレックス社製) で充分混合後、ヒドロキシプロピルセルロース 19.25 g を溶解した水溶液で練  
 合する (練合条件: 400rpm, 10分間)。白色の練合物を流動乾燥機 (FD-  
 3S, パウレックス社製) を用い送風温度 60℃ で 30分間乾燥後、パワーミル  
 5 (P-3型, 昭和化学機械工作所製) を用い 1.5mmφパンチングスクリーンで篩  
 過して顆粒とする。この顆粒 525.14 g、クロスカルメロースナトリウム 31  
 g およびステアリン酸マグネシウム 1.86 g を加え、混合機 (TM-15型, 昭  
 和化学機械工作所製) で 5分間混合し打錠用顆粒とする。この顆粒を錠剤機  
 (Correct 19K, 菊水製作所製) で 8.0mmφの隅角平面杵を用いて 180mg、  
 10 圧力 0.7 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤 2,350錠を得る。

化合物B	50mg
D-マンニトール	50mg
コーンスターチ	33.9mg
クロスカルメロースナトリウム	40mg
15 ヒドロキシプロピルセルロース	5.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
計	180.0mg (1錠当り)

#### 1. カプセル剤

(1) 化合物C	10mg
20 (2) ラクトース	90mg
(3) 微結晶セルロース	70mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg
1カプセル	180mg

(1), (2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これ  
 25 に残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

#### 2. 錠剤

(1) 化合物C	10mg
(2) ラクトース	35mg
(3) コーンスターチ	150mg



151

(4) 微結晶セルロース 30 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 5 mg

1錠 230 mg

(1) (2), (3), (4) の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

### 3. 注射剤

(1) 化合物C 10 mg

(2) イノシット 100 mg

(3) ベンジルアルコール 20 mg

1アンプル 130 mg

(1), (2), (3) を全量2 ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

### 4. 錠剤

下記の組成に従い、化合物C 175 g、D-マンニトール175 g、コーンスターチ118.65 gおよびクロスカルメロースナトリウム105 gからなる混合物を、バーチカルグラニュレーター (FM-VG-10型、パウレックス社製) で充分混合後、ヒドロキシプロピルセルロース19.25 gを溶解した水溶液で練合する (練合条件: 400 rpm, 10分間)。白色の練合物を流動乾燥機 (FD-3 S, パウレックス社製) を用い送風温度60℃で30分間乾燥後、パワーミル (P-3型, 昭和化学機械工作所製) を用い1.5 mmφパンチングスクリーンで篩過して顆粒とする。この顆粒525.14 g、クロスカルメロースナトリウム31 gおよびステアリン酸マグネシウム1.86 gを加え、混合機 (TM-15型, 昭和化学機械工作所製) で5分間混合し打錠用顆粒とする。この顆粒を錠剤機

(Correct 19 K, 菊水製作所製) で8.0 mmφの隅角平面杵を用いて180 mg、圧力0.7 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤2,350錠を得る。

化合物C 50 mg

D-マンニトール 50 mg

コーンスターチ 33.9 mg

クロスカルメロースナトリウム 40 mg

152

ヒドロキシプロピルセルロース	5.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
計	180.0mg (1錠当り)

## 1. カプセル剤

5	(1) 化合物D	10mg
	(2) ラクトース	90mg
	(3) 微結晶セルロース	70mg
	(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg
	1カプセル	180mg

- 10 (1), (2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 2. 錠剤

	(1) 化合物D	10mg
	(2) ラクトース	35mg
15	(3) コーンスターチ	150mg
	(4) 微結晶セルロース	30mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	5mg
	1錠	230mg

- 20 (1), (2), (3), (4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

## 3. 注射剤

	(1) 化合物D	10mg
	(2) イノシット	100mg
	(3) ベンジルアルコール	20mg
25	1アンプル	130mg

- (1), (2), (3) を全量 2ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

## 4. 錠剤

下記の組成に従い、化合物D 175g、D-マンニトール 175g、コーンス

ターチ 118.65 g およびクロスカルメロースナトリウム 105 g からなる混合物を、バーチカルグラニューレーター (FM-VG-10 型、パウレックス社製) で充分混合後、ヒドロキシプロピルセルロース 19.25 g を溶解した水溶液で練合する (練合条件: 400 rpm, 10 分間)。白色の練合物を流動乾燥機 (FD-3 S, パウレックス社製) を用い送風温度 60℃ で 30 分間乾燥後、パワーミル (P-3 型, 昭和化学機械工作所製) を用い 1.5 mm φ パンチングスクリーンで篩過して顆粒とする。この顆粒 525.14 g、クロスカルメロースナトリウム 31 g およびステアリン酸マグネシウム 1.86 g を加え、混合機 (TM-15 型, 昭和化学機械工作所製) で 5 分間混合し打錠用顆粒とする。この顆粒を錠剤機 (Correct 19 K, 菊水製作所製) で 8.0 mm φ の隅角平面杵を用いて 180 mg、圧力 0.7 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤 2,350 錠を得る。

化合物 D	50 mg
D-マンニトール	50 mg
コーンスターチ	33.9 mg
クロスカルメロースナトリウム	40 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
計	180.0 mg (1 錠当たり)

## 20 1. カプセル剤

(1) 化合物 E	10 mg
(2) ラクトース	90 mg
(3) 微結晶セルロース	70 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg
1 カプセル	180 mg

(1), (2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 2. 錠剤

(1) 化合物 E	10 mg
-----------	-------

(2) ラクトース	3 5 m g
(3) コーンスターチ	1 5 0 m g
(4) 微結晶セルロース	3 0 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 m g

5 1錠 2 3 0 m g

(1) (2), (3), (4) の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

### 3. 注射剤

(1) 化合物E	1 0 m g
10 (2) イノシット	1 0 0 m g
(3) ベンジルアルコール	2 0 m g
1 アンプル	1 3 0 m g

(1), (2), (3)を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

### 15 4. 錠剤

下記の組成に従い、化合物E 175 g、D-マンニトール175 g、コーンスターチ118.65 gおよびクロスカルメロースナトリウム105 gからなる混合物を、バーチカルグラニュレーター(FM-VG-10型、パウレックス社製)で充分混合後、ヒドロキシプロピルセルロース19.25 gを溶解した水溶液で練  
 20 合する(練合条件: 400rpm, 10分間)。白色の練合物を流動乾燥機(FD-3S, パウレックス社製)を用い送風温度60℃で30分間乾燥後、パワーミル(P-3型, 昭和化学機械工作所製)を用い1.5mmφパンチングスクリーンで篩過して顆粒とする。この顆粒525.14 g、クロスカルメロースナトリウム31 gおよびステアリン酸マグネシウム1.86 gを加え、混合機(TM-15型, 昭和  
 25 化学機械工作所製)で5分間混合し打錠用顆粒とする。この顆粒を錠剤機(Correct 19K, 菊水製作所製)で8.0mmφの隅角平面杵を用いて180mg、圧力0.7ton/cm<sup>2</sup>で打錠し、錠剤2,350錠を得る。

化合物E	5 0 m g
D-マンニトール	5 0 m g

155

	コーンスターチ	33.9 mg
	クロスカルメロースナトリウム	40 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	5.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
5	計	180.0 mg (1錠当り)

### 試験例

本発明でいう化合物〔I〕またはそれら塩の有するACAT阻害活性について、試験例を挙げて説明する。

#### 10 試験例 1 (ACAT阻害活性)

[マウス腹腔マクロファージミクロソームACATの調製]

袴田らの方法(実験医学別冊 vol. 14, No. 12, 循環研究プロトコール, p 49-52, 1996)に従い、チオグリコレート刺激のC57BL/6Jマウスより腹腔マクロファージを採取し、石井らの方法(Ishii I et al., Arterioscler. Thromb., 12, 1139-1145, 1992)に準じて調製したウサギ $\beta$ -超低比重リポ蛋白質( $\beta$ -VLDL, 150  $\mu$ gコレステロール/ml)を含むRPMI 1640-25mM HEPES(pH7.0)培地で24時間培養したのち腹腔マクロファージを遠心分離(4℃、1,000rpm、5分間)で集め、超音波で破碎した。破碎液は遠心分離(4℃、5,000rpm、15分間)後、超遠心分離(4℃、50,000rpm、90分間)を行い、ミクロソームを調製した。こうして得られたミクロソームをマウス腹腔マクロファージミクロソームACATとして被検化合物のACAT阻害活性測定に用いた。

#### 20 [ACAT阻害活性測定法]

被検化合物、コレステロール-アルブミンを含むTris-HCL buffer (pH7.5) およびマウス腹腔マクロファージミクロソームACATからなる混合液を37℃、10分間 preincubationしたのち、 $^3$ H-オレイル-CoAを加え、37℃、20分間 反応させた。

クロロホルム-メチルアルコール-蒸留水(2:2:1 v/v)からなる停止液を加え、生成したコレステリルエステル(CE)を振とう抽出した。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(石油エーテル:ジエチルエーテル:酢酸=9:1:0.1 v/v)を行い、得られた $^3$ H-CE画分をシンチレーションカウンターで測定した。

ACAT阻害率は被検化合物なしでのACAT活性に対する比率から計算し、 $IC_{50}$ 値はACAT阻害率50%を示す被検化合物の濃度 ( $\mu M$ ) として算出した。結果を〔表 1 5〕に示す。

〔表 1 5〕

化合物番号 (実施例番号)	酵素阻害 ( $IC_{50}$ , $\mu M$ )
78	0.43
110	0.54
111	0.61
112	0.54
113	1.22
114	0.55
115	0.42

5

上記結果から明らかなように、本発明化合物は優れたACAT阻害活性を有し、動脈硬化巣の形成抑制および退縮をもたらす新規な動脈硬化治療薬として有用である。また、ヒトにおいてはマクロファージ由来のACATと肝臓由来のACATのサブタイプが同じであると考えられていることから、高脂血症治療薬としても

10

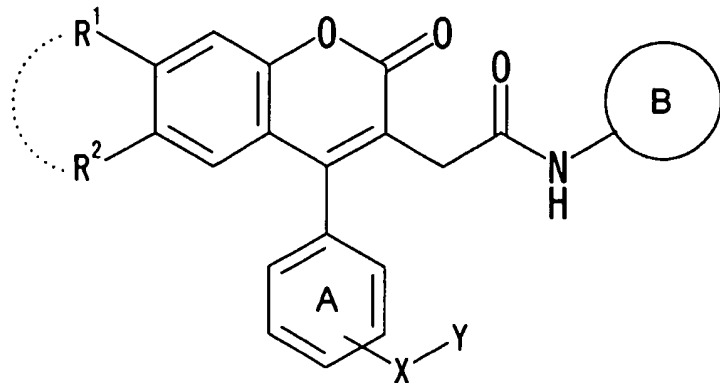
#### 産業上の利用の可能性

本発明における化合物〔I〕ならびにそれらの塩、およびそれらのプロドラッグは、優れたリポド・リッチ・プラーク退縮作用または／およびACAT阻害作用を有するので、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、サル、ヒト等）の急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、脳卒中、動脈硬化症、アルツハイマー病、マルチプルリスク症候群および代謝性症候群などの予防または治療あるいはPTCA後あるいはステント留置後の再狭窄予防または治療などに有用である。

20

## 請求の範囲

## 1. 式〔I〕

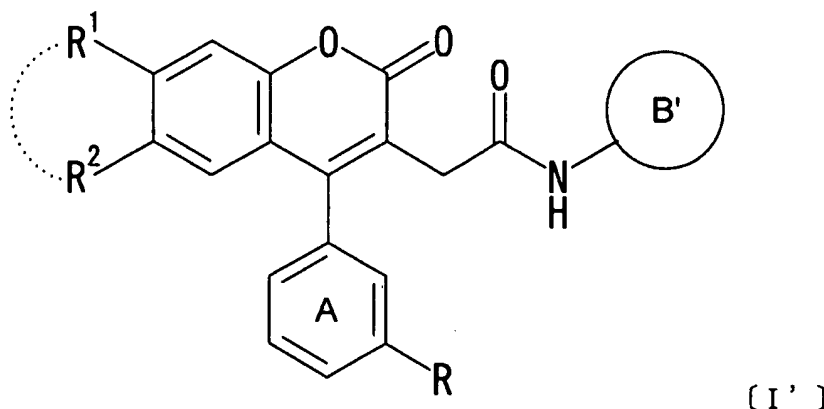


〔I〕

- 〔式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシ基を、または $R^1$ および $R^2$ は一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素またはオキシ化されていてもよいジヒドロフラン環を形成していてもよく、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B環は置換基を有していてもよい芳香環を、Xは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、シアノ基、または置換基を有していてもよい脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基を示す。〕で表される化合物（但し、3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロピオン酸、3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロピオン酸エチル、(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸メチル、(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェ

- ニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル、(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル、および(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸を除く)またはその塩。

2. 式〔I〕が式〔I'〕



- 〔式中、B' 環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよいピリジン環を、Rはエステル化されていてもよいカルボキシル基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基で置換された鎖状炭化水素基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕である請求項1記載の化合物。

3. R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基を、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素を形成していてもよい請求項1記載の化合物。

4. R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>〜<sub>7</sub>アルキル基である請求項1記載の化合物。

5. R<sup>1</sup>がハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよいアミノ基で置換された鎖状炭化水素基である請求項1記載の化合物。

6. R<sup>1</sup>がハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよい環状アミノ基で



置換された鎖状炭化水素基である請求項1記載の化合物。

7. 環状炭化水素がC<sub>5-7</sub>環状炭化水素である請求項1記載の化合物。

8. B環がハロゲン化アルキル基および/またはハロゲン原子で置換されたベンゼン環である請求項1記載の化合物。

5 9. Rが式 $-(CH_2)_n-R'$ 〔式中、R'はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、nは0～6の整数を示す〕で表される基である請求項2記載の化合物。

10 10. Rが式 $-CH=CH-(CH_2)_{n'}-R'$ 〔式中、R'はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、n'は0～4の整数を示す〕で表される基である請求項2記載の化合物。

11. Rが式 $-(CH=CH)_{n''}-R'$ 〔式中、R'はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、n''は1～3の整数を示す〕で表される基である請求項2記載の化合物。

15 12. 3-[3-[7-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、(2E)-3-[3-[7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-3-(2-オキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]エチル)-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、3-[3-[7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-3-(2-オキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]エチル)-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、(2E)-3-[3-[6-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-7-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸、3-[3-[6-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-7-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]プロピオン酸、(2E)-3-(3-[7-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキシエチル]-2-オキシ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル]フェニル)アクリル酸、  
25 (2E)-3-(3-[7-クロロ-3-(2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-2-オキシエチル]-2-オキシ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル]フェニル)アクリル酸、3-[7-クロロ-3-(2-[4-フルオロ-2-(ト

リフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキシエチル)-2-オキシ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル)安息香酸、3-{7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-オキシエチル)-2-オキシ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-4-イル)安息香酸またはその塩。

13. 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

14. 請求項1または13記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

15. リピド・リッチ・プラーク退縮剤またはACAT阻害剤である請求項14記載の医薬。

16. 急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症、PTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、マルチプルリスク症候群もしくは代謝性症候群の予防治療剤または動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化剤である請求項14記載の医薬。

17. HMG-CoA還元酵素阻害剤と組み合わせてなる請求項16記載の動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化剤。

18. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるリピド・リッチ・プラーク退縮またはACAT阻害方法。

19. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症、PTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、マルチプルリスク症候群もしくは代謝性症候群の予防治療または動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化方法。

20. HMG-CoA還元酵素阻害剤と組み合わせ投与することを特徴とする請求項19記載の動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化方法。

21. リピド・リッチ・プラーク退縮剤またはACAT阻害剤の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

22. 急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症、PTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、脳卒中、アル

ツハイマー病、マルチプルリスク症候群もしくは代謝性症候群の予防治療剤または動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化剤の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

2 3. HMG-C o A還元酵素阻害剤と組み合わせることを特徴とする請求項 2  
5 2 記載の動脈硬化巣の退縮、進展抑制もしくは安定化剤の製造のための使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/00112

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D311/18, 405/10, 405/12, 413/10, 417/10, A61K31/352,  
31/41, 31/4245, 31/433, 31/4709, 31/4725, 31/496,  
A61P3/06, 9/00, 9/10, 25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D311/18, 405/10, 405/12, 413/10, 417/10, A61K31/352,  
31/41, 31/4245, 31/433, 31/4709, 31/4725, 31/496,  
A61P3/06, 9/00, 9/10, 25/28, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 585913 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 09 March, 1994 (09.03.94), Particularly, Claims; page 55 & JP 7-10844 A Particularly, Claims; Par. No. [0123] & NO 9303133 A & US 5482967 A & CA 2105518 A & AU 9346132 A & FI 9303857 A & HU 67284 A & CN 1090274 A & US 5700810 A	1-17, 21-23
P, X	JP 2002-255808 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 11 September, 2002 (11.09.02), Full text & WO 02/06264 A1	1-17, 21-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
17 March, 2003 (17.03.03)

Date of mailing of the international search report  
01 April, 2003 (01.04.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/00112

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP 2002-241267 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 28 August, 2002 (28.08.02), Full text & WO 01/47723 A1                      & AU 2002021116 A	1-17, 21-23

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00112

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 18-20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/00112

<Concerning the subject of search>

It is unclear what structures the wording "prodrugs" set forth in claim 13 includes, though the description has been examined. Thus, the scope of compounds of the invention is unclear.

In this international search report, prior art search has been made on the basis of compounds concretely disclosed in the description.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/00112

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D311/18, 405/10, 405/12, 413/10, 417/10, A61K31/352, 31/41, 31/4245, 31/433, 31/4709, 31/4725, 31/496, A61P3/06, 9/00, 9/10, 25/28, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D311/18, 405/10, 405/12, 413/10, 417/10, A61K31/352, 31/41, 31/4245, 31/433, 31/4709, 31/4725, 31/496, A61P3/06, 9/00, 9/10, 25/28, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 585913 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1994. 03. 09, 特に、Claims, 第55頁 & JP 7-10844 A, 特に、特許請求の範囲、【0123】段落 & NO 9303133 A & US 5482967 A & CA 2105518 A & AU 9346132 A & FI 9303857 A & HU 67284 A & CN 1090274 A & US 5700810 A	1-17, 21-23
P X	JP 2002-255808 A (武田薬品工業株式会社) 2002. 09. 11, 全文 & WO 02/06264 A1	1-17, 21-23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 03. 03

国際調査報告の発送日

01.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	JP 2002-241267 A (武田薬品工業株式会社) 2002. 08. 28, 全文 & WO 01/47723 A1 & AU 2002021116 A	1-17, 21-23

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18-20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲18-20は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

＜調査の対象について＞

請求の範囲 13 に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、如何なる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物の範囲を不明確にするものである。

よって、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**